

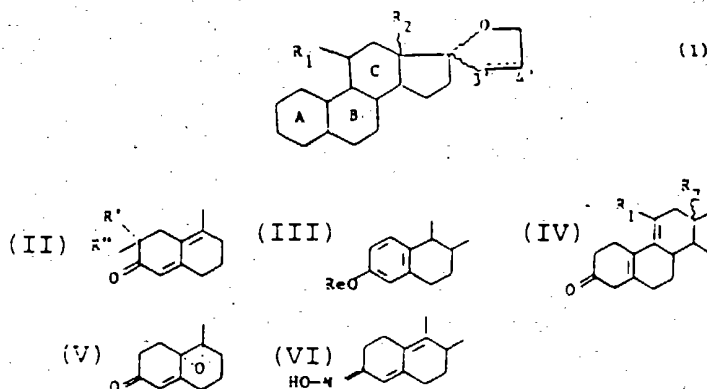


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>4</sup> : C07J 21/00, 31/00, 33/00 C07J 41/00, 43/00, 71/00 A61K 31/58	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 87/ 05908 (43) Date de publication internationale: 8 octobre 1987 (08.10.87)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR87/00096	80, boulevard Gambetta, F-94130 Nogent sur Marne (FR).	
(22) Date de dépôt international: 26 mars 1987 (26.03.87)		
(31) Numéro de la demande prioritaire: 86/04355	(74) Mandataire: FRITEL, Hubert; Roussel-Uclaf, 111, route de Noisy, Boîte postale no. 9, F-93230 Romainville (FR).	
(32) Date de priorité: 26 mars 1986 (26.03.86)		
(33) Pays de priorité: FR	(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK, FI, FR (brevet européen), GB (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), SU, US.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL-UCLAF [FR/FR]; 35, boulevard des Invalides, F-75007 Paris (FR).		
(72) Inventeurs; et	Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.	
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): NIQUE, François [FR/FR]; 7, allée Pierre Brossolette, F-93220 Les Pavillons sous Bois (FR). NEDELEC, Lucien [FR/FR]; 45, boulevard de l'Ouest, F-93340 Le Raincy (FR). PHILIBERT, Daniel [FR/FR]; 16, rue Chevalier, F-94210 La Varenne Saint Hilaire (FR). MOGULEWSKY, Martine [FR/FR]; Résidence H. Ruel.		

(54) Title: STEROIDS COMPRISING A SPIRANIC CYCLE IN POSITION 17, PREPARATION PROCESS AND UTILIZATION THEREOF

(54) Titre: STEROIDES COMPORTANT UN CYCLE SPIRANNIQUE EN POSITION 17, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION



## (57) Abstract

Products having the formula (I) wherein R<sub>1</sub> is an aryl or alkyl, R<sub>2</sub> is a hydrocarbonated radical (1-18 carbon atoms), the dotted lines indicate an optional bond, the cycles A, B and C represent: (II), (III), (IV), (V), (VI); R' and R'' are H, alkyl (1-4 carbon atoms), Re is H, alkyl (1-6 carbon atoms), acyl, and their salts, their preparation, their application as medicaments, the pharmaceutical compositions containing them and intermediaries.

## (57) Abrege

Les produits (I): dans laquelle R<sub>1</sub> est un aryle ou aralkyle, R<sub>2</sub> est un radical hydrocarboné (1 à 18 carbones), les pointillés indiquent une liaison éventuelle, les cycles A, B et C représentent: (II), (III), (IV), (V), (VI); R' et R'' = H, alcoyle (1 à 4 carbones), Re = H, alcoyle (1 à 6 carbones), acyle, et leurs sels, leur préparation, leur application comme médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et des intermédiaires.

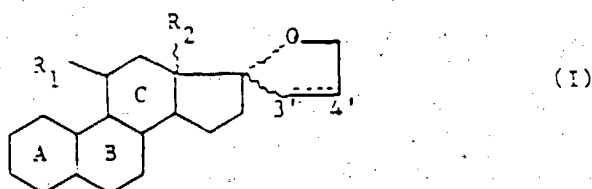
1

Stéroïdes comportant un cycle spirannique en position 17, leur procédé de préparation et leur utilisation.

---

La présente invention concerne de nouveaux stéroïdes comportant un cycle spirannique en position 17, leur procédé et des intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

5 L'invention a pour objet les produits de formule I :

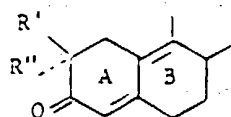


10

dans laquelle  $R_1$  représente un radical aryle ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué à l'exception d'un radical alkynyle phényle éventuellement substitué,  $R_2$  en position alpha ou beta, représente un radical hydrocarbon renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, le trait ondulé du spiro éther indique que l'atome d'oxygène peut se trouver en position alpha ou beta, le trait pointillé en position 3', 4' indique la présence éventuelle d'une seconde liaison entre les carbones qui le portent, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :

20

a) - soit A et B représentent le groupement :

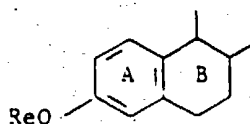


5

dans lequel R' et R'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) - soit A et B représentent le groupement :

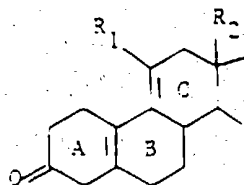
10



dans lequel Re représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical acyle ;

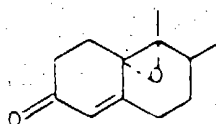
c) - soit A, B et C représentent le groupement :

20



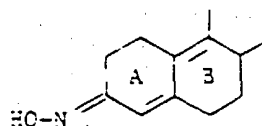
d) - soit A et B représentent le groupement :

25



e) - soit A et B représentent le groupement :

30



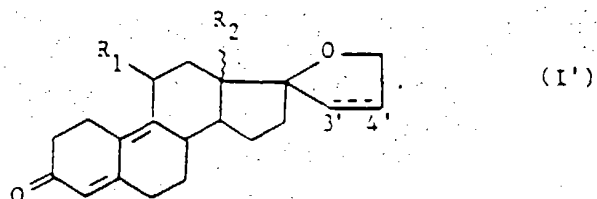
ainsi que leurs sels.

35

L'invention a notamment pour objet, parmi les produits de formule (I), les produits répondant à la formule (I') :

40

3



5

dans laquelle  $R_1$  représente un radical aryle ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué à l'exception d'un radical alkynyle phényle éventuellement substitué,  $R_2$  en position alpha ou bêta, représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, l'atome d'oxygène du spiro éther est en position bêta, le trait pointillé en position 3', 4' indique la présence éventuelle d'une seconde liaison entre les carbones qui le portent ainsi que leurs sels.

Lorsque  $R_1$  représente un radical aryle ou aralkyle carbocyclique éventuellement substitué, il s'agit de préférence du radical phényle ou benzyle. Ces radicaux aromatiques peuvent être substitués en ortho, méta ou para par un ou plusieurs radicaux alkyles renfermant de préférence de 1 à 8 atomes de carbone ; par un ou plusieurs radicaux alkoxy ayant préférentiellement de 1 à 8 atomes de carbone tels que les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy ; alkényloxy tel que vinyloxy ou allyloxy, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ; par un ou plusieurs atomes d'halogène, tels que fluor, chlore, brome, iode, de préférence chlore ou fluor ; par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, acyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que acétyle, propionyle, carboxy éventuellement estérifié tel que méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, alkylthio ayant de 1 à 8 atomes de carbone tel que méthylthio, éthylthio éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone ; par un ou plusieurs radicaux amino ou amino mono ou disubstitués par des radicaux alkyles comportant de 1 à 8 atomes de carbone, eux-mêmes éventuellement substitués tels que les radicaux méthylamino, diméthylamino et bis (chloroéthyl) amino, les radicaux amino ou amino mono ou disubstitués étant éventuellement oxydés en N-oxyde, les radicaux amino incorporés dans un hétérocycle comportant éventuellement un hétéroatome choisi dans le groupe formé par l'oxygène, l'azote et le soufre tel que les radicaux morpholino ou pipéridinyle ; bien entendu les radicaux aryle ou aralkyle peuvent être substitués par une combinaison de ces différents radicaux tel que par exemple 2-méthylthioéthoxy, 3-fluoro, 4-diméthylamino ;  $R_1$  peut également représenter un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué par les différents radicaux envisagés ci-dessus. On peut citer les radicaux thiényle, furyle,

isothiényl, isofuryl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl ou pipéridinyl et les hétérocycles connus de l'homme de métier.

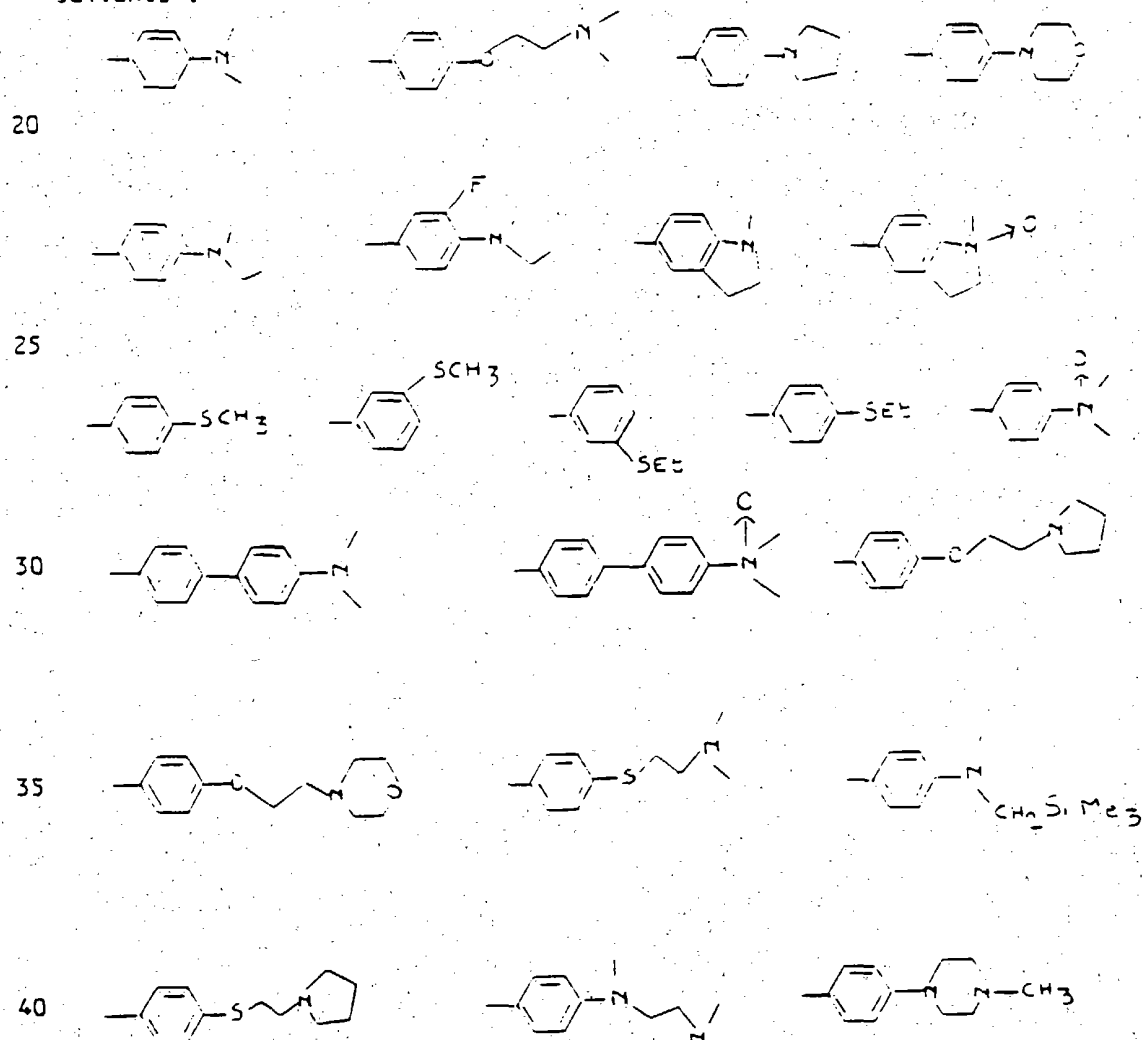
Comme substituant sur le noyau aryle, on peut également envisager 5 un radical amino (substitué) alkyle tel que le radical diméthylamino méthyle, diméthylamino éthyle, méthyl (diméthylaminoéthyl) amino ; un radical amino (substitué) alkyloxy tel que le radical diméthylamino éthyloxy.

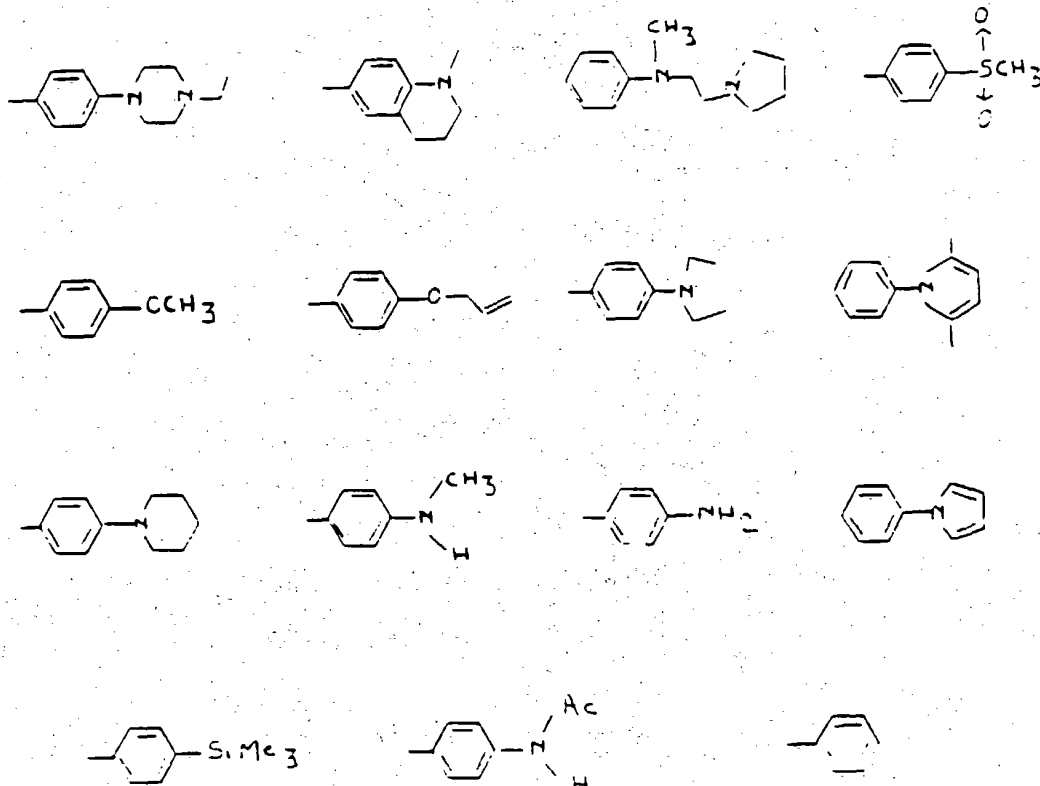
On peut également citer les radicaux comportant un atome de 10 silicium tel que le radical triméthylsilyl phényle.

Les radicaux précédemment cités comportant un atome d'azote ou de soufre peuvent être oxydés.

De manière générale, on préfère les produits dans lesquels le substituant  $R_1$  comporte un hétéroatome de préférence l'azote ou le 15 soufre.

Parmi les différents radicaux  $R_1$ , on peut citer les radicaux suivants :





Le radical  $R_2$  représenté de préférence un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle ou butyle.

Préférentiellement  $R_2$  représente un radical méthyle ou éthyle.

25 Plus préférentiellement  $R_2$  représente un radical méthyle.

Le radical  $R_2$  peut être en position alpha ou bêta. On préfère les produits dans lesquels  $R_2$  est en position bêta.

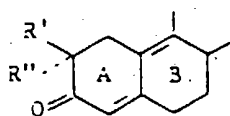
Lorsque  $R_1$  comporte une fonction carboxy, celle-ci peut être salifiée. Parmi les sels possibles, on peut citer, par exemple, les sels  
30 de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut citer, parmi les bases organiques, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la  
35 morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

Lorsqu  $R_1$  comport une fonction salifiable par un acide et notamment une fonction amino, on obtient des s ls d'addition avec les acides.

40 L'invention s'étend naturellement aux sels d'addition avec les

acides des composés de formule (I) salifiables, comme par exemple les  
 les formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique,  
 sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque,  
 maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique,  
 glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane  
 ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou  
 paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

Parmi les produits de formule (I), on préfère les produits dans  
 lesquels l'atome d'oxygène du spiroéther est en position 17 bêta et les  
 cycles A et B représentent le groupement :



dans lequel R' et R'' représentent un atome d'hydrogène.

Parmi les produits de formule I, on préfère les produits dans  
 lesquels R<sub>1</sub> représente soit un radical aryle ou aralkyle portant une

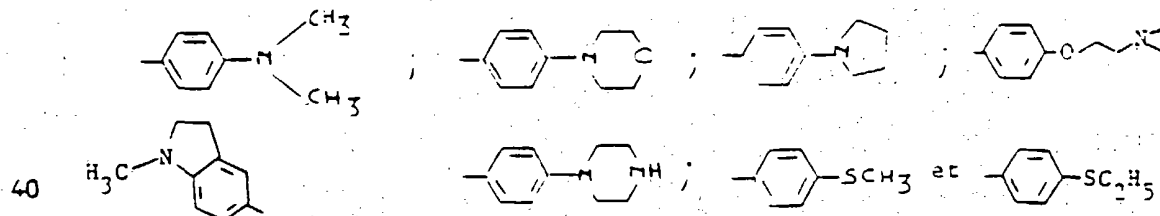
fonction amine  $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$  dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent

chacun un radical alkylé primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de  
 1 à 8 atomes de carbone ou R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment avec l'atome d'azote  
 auquel ils sont liés un hétérocycle comportant éventuellement un autre  
 hétéroatome choisi dans le groupe formé par l'oxygène, l'azote, le  
 soufre et le silicium, soit un radical aryle portant une fonction  
 méthylthio ou éthylthio, ainsi que leurs sels.

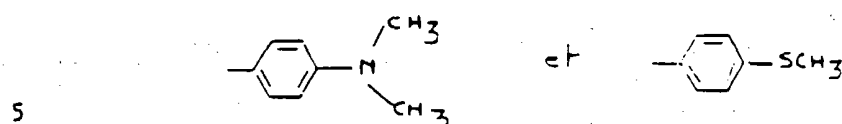
R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être identiques ou différents et représenter  
 notamment les valeurs méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle,  
 tertiairebutyle, ou R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent notamment représenter avec l'atome qui  
 les porte les radicaux morpholinyle, imadazolidinyle, pyrrolidinyle,  
 pipéridinyle, pipérazinyle.

On retient également particulièrement les produits de formule (I) dans  
 laquelle le radical aryle est un radical phényle et le substituant porté  
 par le radical phényle est en position para, ainsi que leurs sels.

Parmi les valeurs de R<sub>1</sub>, on préfère les valeurs suivantes :



et plus particulièrement encore les valeurs :



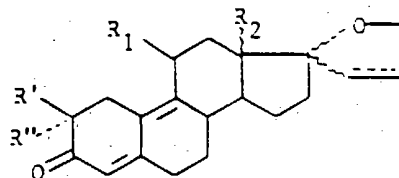
Parmi les produits de formule I, on préfère les produits dans lesquels le substituant R<sub>2</sub> représente un radical méthyle en position alpha ou bêta ou un radical éthyle en position bêta.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet les produits décrits ci-après dans les exemples dont les noms suivent :

- (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(diméthylamino) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(3 H) furan) 3-one,
- (17 R) 11 bêta-[4-(diméthylamino) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(5H) furan) 3-one,
- (17 R) 11 bêta-[4-(méthylthio) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(5H) furan) 3-one,
- (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(méthylthio) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(5H) furan) 3-one,
- 20 - (17 R) 11 bêta-[4-(1-pyrrolidinyle) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(5H) furan) 3-one,
- (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(1-pyrrolidinyle) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(3 H) furan) 3-one,
- (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[ (2,3-dihydro 1-méthyle) (1H) indol-5-yl
- 25 spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(3 H) furan) 3-one,
- (17 R) 11 bêta-[4-(éthylthio) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(5H) furan) 3-one, ainsi que leurs sels.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule I telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que

30 a) pour préparer les produits de formule (I<sub>A</sub>) :

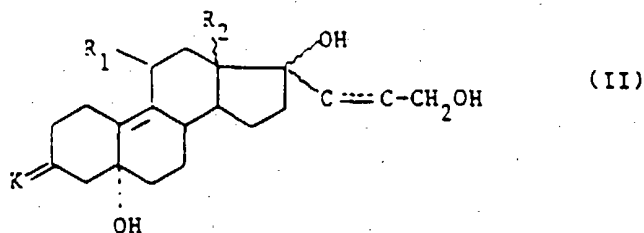


(I<sub>A</sub>)

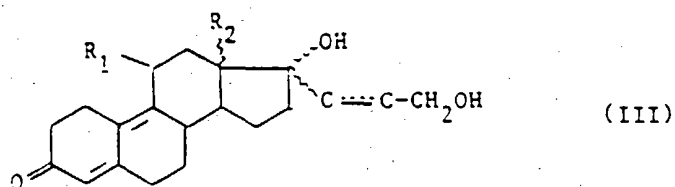


dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  conservent la même signification que précédemment et  $R'$  et  $R''$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical alkyle, l'on soumet soit un produit de formule

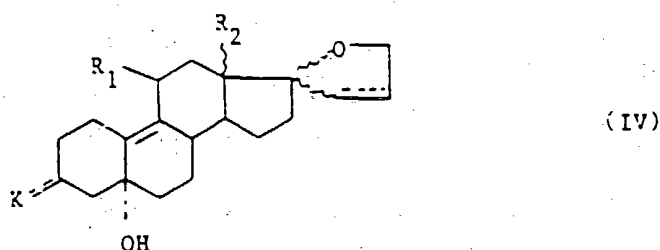
5 (II) :



soit un produit de formule (III) :



produits dans lesquels  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification indiquée précédemment et K représente un groupement protecteur du radical cétone, à l'action d'un réactif de cyclisation pour obtenir respectivement, soit les produits de formule (IV) :



les produits de formule (IV) que l'on soumet à l'action d'un réactif de déshydratation également susceptible de libérer la fonction cétone pour obtenir les produits de formule (I<sub>A</sub>), dans laquelle  $R'$  et  $R''$

35 représentent un atome d'hydrogène,

soit lesdits produits de formule (I<sub>A</sub>) et que, si désiré, l'on soumet à une oxydation les produits de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle  $R_1$  comporte un atome de soufre ou d'azote pour obtenir les produits dans lesquels  $R_1$  comporte un atome de soufre oxydé en sulfoxyde ou en sulfone ou un atome

40 d'azote oxydé en N-oxyd et que, si désiré l'on soumet les produits de

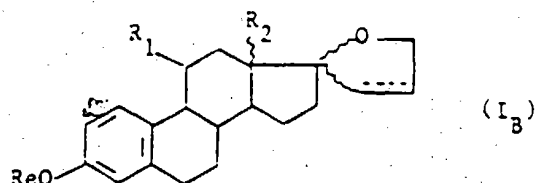
formule (I<sub>A</sub>) à une salification,

ou si d'siré soumet les produits de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'une base forte puis d'un halogénure d'alkyle pour obtenir un produit de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle R' et/ou R'' représentent un radical alkyle

5 ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

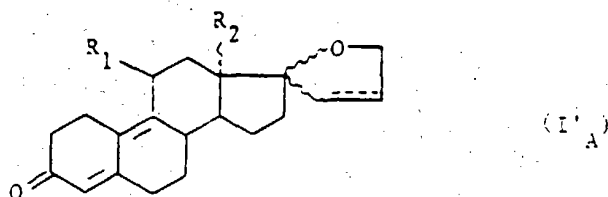
b) pour préparer les produits de formule (I<sub>B</sub>) :

10



15 dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{Re}$  conservent la même signification que ci-dessus, on soumet un produit de formule (I'<sub>A</sub>) :

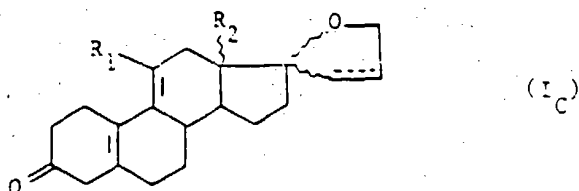
20



25 dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont la signification déjà indiquée, à l'action d'un agent d'aromatisation puis le cas échéant à l'action d'un agent de saponification et enfin si désiré soumet le produit de formule (I<sub>B</sub>) dans laquelle  $\text{Re}$  est un atome d'hydrogène à un réactif d'alkylation ou d'acylation ;

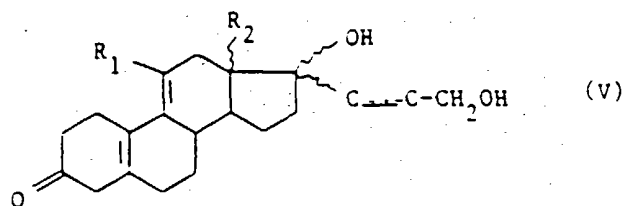
c) pour préparer les produits de formule (I<sub>C</sub>) :

30



35

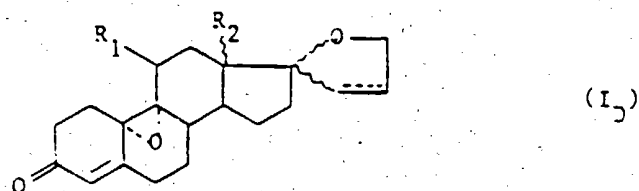
40 dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  conservent la même signification que ci-dessus, on soumet soit un produit de formule (V) :



à l'action d'un agent de cyclisation,

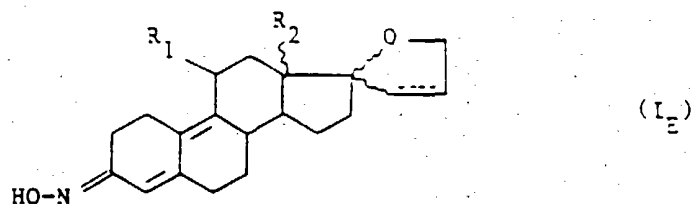
soit un produit de formule (I'<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'acylation puis  
10 de saponification ;

d) pour préparer les produits de formule (I<sub>D</sub>) :



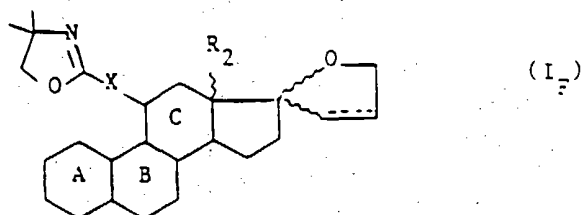
dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> conservent la même signification que ci-dessus,  
20 on soumet un produit de formule (I'<sub>A</sub>) à l'action d'un agent  
d'époxydation ;

e) pour préparer les produits de formule (I<sub>E</sub>) :

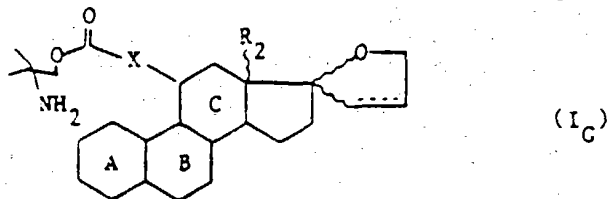


30 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> conservent la même signification que ci-dessus,  
on fait agir l'hydroxylamine sur un produit de formule (I'<sub>A</sub>).

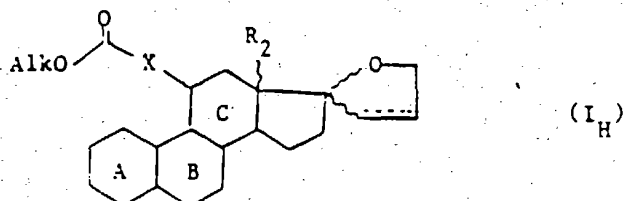
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des  
produits de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical aryle ou  
aralkyle substitué par un radical carboxy éventuellement estérifié ou  
35 salifié, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule (I<sub>F</sub>) :



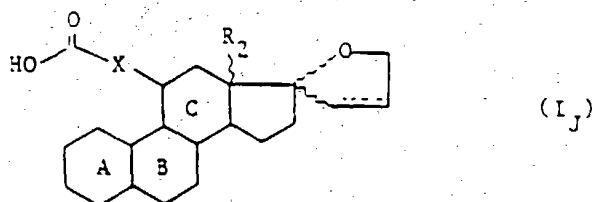
dans laquelle A, B, C et R<sub>2</sub> ont la signification déjà indiquée et X représente un radical aryle ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique à un hydrolyse acide pour obtenir un produit de formule (I<sub>G</sub>) :



que le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un agent basique pour obtenir un produit de formule (I<sub>H</sub>) :



20 dans laquelle alk représente un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, que le cas échéant, l'on saponifie pour obtenir un produit de formule (I<sub>J</sub>) :



30 que le cas échéant, l'on estérifie ou salifie.

Dans un mode préférentiel d'exécution des procédés ci-dessus décrits, le réactif de cyclisation que l'on fait agir de préférence sur les produits de formule (II), (III) ou (V), est le chlorure de tosylo en présence de pyridine ; on peut également utiliser le chlorure de méthylsulfonyle.

La transformation des produits de formule IV, à l'aide d'un réactif de déshydratation également susceptible de libérer la fonction céton, est effectuée de préférence à l'aide d'une résine sulfonique (forme acide) par exemple, une résine sulfonique du commerce à support de polystyrène ou à support de polymère styrène/divinylbenzène. On peut

40

cependant utiliser un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique dans un alcanol inférieur ou l'acide perchlorique dans l'acid acétique ou un acide sulfonique comme l'acide paratoluène sulfonique.

- 5 L'agent d'oxydation que l'on fait agir sur les produits de formule (I<sub>A</sub>) ou l'agent d'époxydation que l'on fait agir pour obtenir les produits de formule (I<sub>D</sub>) est de préférence un peracide tel que l'acide métachloroperbenzoïque, l'acide peracétique ou l'acide perphthalique. On peut également utiliser l'eau oxygénée seule ou en présence d'hexachloro  
10 ou d'hexafluoro acétone.

Bien entendu selon le nombre de fonctions pouvant faire l'objet d'une oxydation, on peut utiliser un ou plusieurs équivalents d'agent oxydant.

- C'est ainsi, par exemple, que si l'on veut oxyder l'atome de  
15 soufre que comporte R<sub>1</sub> en sulfone, on doit bien entendu utiliser au moins deux équivalents d'agent oxydant.

- La base forte que l'on utilise sur les produits de formule (I<sub>A</sub>) peut être un amidure de métal alcalin, tel que l'amidure de sodium ou de lithium éventuellement préparé in situ ;
- 20 - L'halogénure d'alkyle que l'on utilise est de préférence un iodure comme l'iodure de méthyle ;
- L'agent d'aromatisation utilisé pour préparer les produits de formule (I<sub>G</sub>) est de préférence un halogénure d'acyle tel que le bromure d'acétyle ou un anhydride d'acide tel que l'anhydride acétique ou un  
25 mélanane des deux ;
- L'acylation éventuelle des produits de formule (I<sub>D</sub>) et l'acylation conduisant aux produits de formule (I<sub>C</sub>) est réalisée selon les méthodes usuelles, on utilise de préférence un halogénure d'acyle ;
- L'alkylation éventuelle des produits de formule (I<sub>D</sub>) est effectuée  
30 selon les méthodes usuelles. On utilise par exemple un halogénure d'alkyle ;
- L'agent de saponification que l'on utilise pour obtenir les produits de formule (I<sub>D</sub>), (I<sub>C</sub>) ou (I<sub>J</sub>) est de préférence une base alcaline comme la soude ou la potasse et la réaction est réalisée au sein d'un alcool  
35 inférieur tel que le méthanol ou l'éthanol ;
- L'oximation des produits de formule (I<sub>A</sub>) est effectuée en utilisant l'hydroxylamine sous forme de sel de préférence le chlorhydrate au sein d'un alcool à la température du reflux ;
- L'hydrolyse acid à laquelle on soumet les produits de formule (I<sub>F</sub>)  
40 est effectuée selon les conditions usuelles ; on peut par exemple utiliser

un acid minéral l'acide chlorhydrique de préférence en solution aqueuse ;

- l'agent basique utilisé pour obtenir les produits ( $I_H$ ) est de préférence un alcoolate alcalin tel que l'éthylate de sodium.

5 La salification est effectuée dans des conditions usuelles. On peut opérer, par exemple, en présence de soude éthanolique. On peut également utiliser un sel de sodium tel que le carbonate ou le carbonate acide de sodium ou de potassium.

De même, la salification par un acide est réalisée dans les  
10 conditions usuelles. On opère de préférence avec l'acide chlorhydrique, par exemple en solution étherée.

Les produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique.

15 L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des activités progestomimétiques ou anti progestomimétiques, androgènes ou antiandrogènes.

Les produits de formule (I) possèdent en particulier une remarquable activité antiprogestomimétique.

20 Les produits de formule (I) possèdent également une activité antiglucocorticoïde comme le montrent les résultats des tests exposés ci-après.

Certains produits montrent cependant une activité anti-progestomimétique supérieure à leur propriété antiglucocorticoïde.

25 Les produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables qui possèdent des propriétés antiprogestomimétiques peuvent être utilisés comme contraceptifs ; ils peuvent être utilisés contre les dérèglements hormonaux.

Certains produits de formule (I) ainsi que leurs sels  
30 pharmaceutiquement acceptables peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être employées dans le traitement des aménorrhées, des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

Les produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter  
35 principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes, ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi qu l'immunodépression et  
40 l'insomnie.

Les produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables qui présentent des propriétés antiandrogènes peuvent être utilisés dans le traitement des hypertrophies et du cancer de la prostate, de l'hyperandrogénie, de l'anémie, de l'hirsutisme et de l'acné.

- 5 Les produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables possèdent également des propriétés anti-prolifératives qui les rendent utilisables dans le traitement des cancers hormono-dépendants notamment les carcinomes mammaires et leurs métastases. Ces propriétés les rendent également utilisables dans le traitement des tumeurs
- 10 bénignes.

Certains des produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables possèdent des propriétés estrogènes et/ou anti-estrogènes. Les propriétés anti-estrogènes les rendent utilisables dans le traitement des cancers estrogéno dépendants.

- 15 Les propriétés estrogènes que peuvent également présenter lesdits produits de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables les rendent utilisables également dans le traitement des troubles liés à une hypofolliculinie, par exemple les aménorrhées, les dysménorrhées, les avortements répétés, les troubles prémenstruels ainsi
- 20 que le traitement de la ménopause.

L'invention a donc pour objet à titre de médicament les produits de formule I pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses utilisées, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- L'invention a particulièrement pour objet, à titre de médicaments,
- 25 les produits de formule (I) préférés mentionnés plus haut et tout particulièrement les produits dont les noms suivent :

- (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(diméthylamino) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'(3 H) furan) 3-one,
- (17 R) 11 bêta- [4-(diméthylamino) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2' 30 (5H) furan) 3-one,
- (17 R) 11 bêta- [4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2' (5H) furan) 3-one,
- (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2' (5H) furan) 3-one,
- 35 - (17 R) 11 bêta- [4-(1-pyrrolidinyl) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2' (5H) furan) 3-one,
- (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(1-pyrrolidinyl) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'(3 H) furan) 3-one,
- (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(2,3-dihydro 1-méthyl) (1H) indol-5-yl 40 spiro (estra-4,9-diène-17,2'(3 H) furan) 3-one,

- (17 R) 11 beta- [4-(éthylthio) phényl] spiro (estra 4,9-diène 17, 2' (5H) furan) 3-one, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 10 mg à 51 g par jour chez l'adulte par voie orale.

Les nouveaux produits de formule I, et leurs sels, tels que définis ci-dessus peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins desdits produits.

10 Les produits de formule (I) et leurs sels sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires et de préparation injectables, de pommades, de crèmes, de gels, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

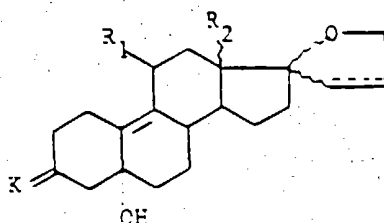
15 Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés 20 paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un produit de formule (I), ou au moins un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

25 Les produits de formules (II), (III) et (V) sont connus ou peuvent être préparés par les méthodes usuelles telles que celles décrites dans le brevet européen EP 0.147.361.

Les produits de formule (II), (III) et (V) dont l'atome d'oxygène du spiroéther est en position alpha peuvent être préparés selon la méthode 30 indiquée dans le brevet européen EP 0.129.499.

L'invention a également pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IV) :



(IV)

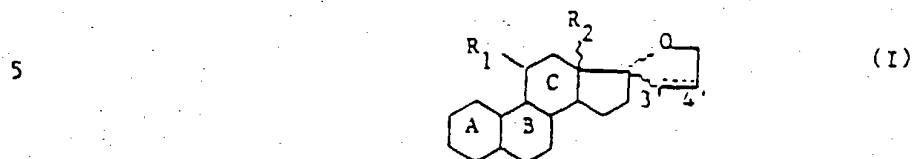
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et K conservent la même signification que précédemment.

40 En plus des exemples suivants qui illustrent l'invention sans



toutefois la limiter, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention.



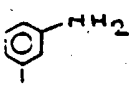
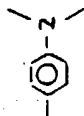
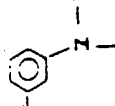
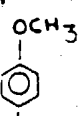
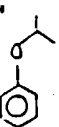
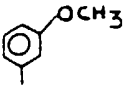
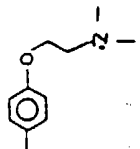
Les produits de formule (I) :

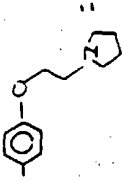
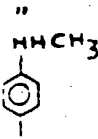
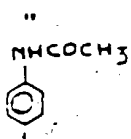
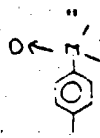

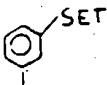
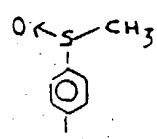


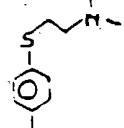
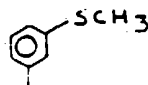
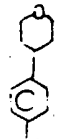
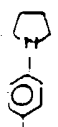

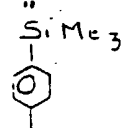
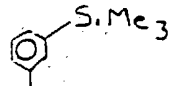
dans laquelle A, B, C ont la valeur indiquée précédemment et  $R_1$ ,  $R_2$  et la liaison 3'-4' ont la valeur suivante :

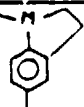


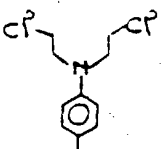

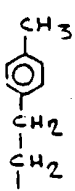
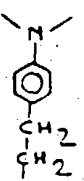
10

	$R_1$	$R_2$	3'	4'
15		$\beta$ CH <sub>3</sub>	C-C	
	"	"	C=C	
		"	C-C	
	"	"	C=C	
20		"	C-C	
	"	"	C=C	
25		"	C-C	
	"	"	C=C	
		"	C-C	
30	"	"	C=C	
		"	C-C	
35	"	"	C=C	
		"	C-C	
40	"	"	C=C	

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	3'	4'
5		"	C=C	
		$\beta$ CH <sub>3</sub>	C=C	
		"	"	
10	"	"	C=C	
		$\beta$ C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C=C	
	"	"	C=C	
15	"	$\alpha$ CH <sub>3</sub>	C=C	
	"	"	C=C	
20		$\beta$ CH <sub>3</sub>	C=C	
	"	"	C=C	
		"	C=C	
25	"	"	C=C	
		"	C=C	
	"	"	C=C	
30	"	"	C=C	
		"	C=C	
	"	"	C=C	
35		"	C=C	
	"	"	C=C	

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	3'	4'
5		"	C=C	
		$\beta$ CH <sub>3</sub>	C-C	
10		"	C=C	
		"	C-C	
15		"	C=C	
		"	C-C	
20		"	C=C	
		"	C-C	
25		"	C=C	
		"	C-C	
30		"	C=C	
		"	C-C	
35		"	C=C	
		"	C-C	
		"	C=C	

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	3'	4'
5		"	C-C	
	"	"	C=C	
10		$\beta$ CH <sub>3</sub>	C-C	
	"	"	C=C	
15		"	C-C	
	"	"	C=C	
20		"	C-C	
	"	"	C=C	
25		"	C-C	
	"	"	C=C	
30		"	C-C	
	"	"	C=C	
35		"	C-C	
	"	"	C=C	
40				

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	3'	4'
5		"	C-C	
	"	"	C=C	
10		"	C-C	
	"	"	C=C	
15		"	C-C	
	"	"	C=C	
20		$\beta$ CH <sub>3</sub>	C-C	
	"	"	C=C	
25		"	C-C	
	"	"	C=C	
30		"	C-C	
	"	"	C=C	
35		"	C-C	
40	"	"	C=C	

Exemple 1 : (17 R) 4', 5'-dihydro 11  $\beta$ -14-(diméthylamino) phényl/  
spiro (estra 4,9-diène-17,2' (3 H) furan) 3-one

Stade A :  $\gamma$ - lactone de l'acid 5  $\alpha$ , 17 $\beta$  -dihydroxy 11  $\beta$ -  
 14-(diméthylamino) phényl/ 3,3-((1,2-éthane diyl) bisoxy/ 19-nor

5 17  $\alpha$  - pregn-9-èn-21-carboxylique

Dans 60cm<sup>3</sup> d'une solution de butyllithium à 15 % dans l'hexane  
 (1,6 M) on introduit à -70°C 60cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, puis goutte à  
 goutte à -60°C on introduit 9,2cm<sup>3</sup> de N,N,N',N'- tétraméthyl  
 phosphoramidate d'allyle en solution dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne,  
 10 agite pendant 45 minutes à -10°C, ajoute 9,95 g de 3,3-((1,2-éthane diyl)  
 acétal cyclique de 11 $\beta$ -14-(diméthylamino) phényl/ 5  $\alpha$  -hydroxy estr-  
 9-èn 3,17-dione en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on ajoute  
 encore 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et agite pendant 1 heure à 20°C.

On verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de  
 15 chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche,  
 concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie  
 le résidu sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et  
 d'acétate d'éthyle (3/7) et obtient 3,9 g de produit recherché brut que  
 l'on dissout dans le chlorure de méthylène, on filtre, ajoute de l'éther  
 20 isopropylique au filtrat, élimine le chlorure de méthylène par  
 distillation, essore, lave et obtient 3,45 g de produit recherché,  
 $n_D^{20} = 1,98$ .

Spectre IR (chloroforme)

OH associé 3510cm<sup>-1</sup>

25  $\gamma$  lactone 1760cm<sup>-1</sup> cétal,  
 bandes aromatiques 1610cm<sup>-1</sup>, 1560cm<sup>-1</sup>, 1516cm<sup>-1</sup>, 823cm<sup>-1</sup>.

Analyse : C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub> N (507,67)

	C%	H%	N%
Calculés	73,34	8,14	2,76
30 Trouvés	73,1	8,3	2,8

Stade B : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de

5  $\alpha$ , 17 $\beta$  -dihydroxy 11 $\beta$ -14-(diméthylamino) phényl/ 17  $\alpha$  -(3-  
 hydroxypropyl) estr 9-èn 3-one.

On dissout 1,014 g de produit obtenu ci-dessus dans 30 cm<sup>3</sup> de  
 35 tétrahydrofuranne, ajoute, par fractions, sous balayage d'azote, en  
 agitant 500 mg d'hydrure de lithium aluminium, la température s'élève  
 jusqu'à 35°C, agite pendant 1 heure et 30 minutes à 20°C, ajoute goutte  
 à goutte de l'acétate d'éthyle puis une solution aqueuse saturée de  
 chlorure d'ammonium, on décante alors la phase organique surnageante et  
 40 extrait le résidu en l'agitant avec un mélange tétrahydrofuranne-  
 acétate d'éthyle (1/1), lave les phases organiques à l'eau salée,

sèche, concentre à sec par distillation sous pression réduite et obtient 993 mg de produit recherché brut (pF 210°C), utilisé tel quel pour le stade suivant.

L'échantillon analytique obtenu après purification

5 chromatographique sur silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle éthanol (95/5), puis cristallisation dans l'éthanol fond à 234°C.

Spectre IR (chloroforme)

OH à 3620 $\text{cm}^{-1}$  et OH associé.

bandes aromatiques à 1613 $\text{cm}^{-1}$ , 1560 $\text{cm}^{-1}$ , 1517 $\text{cm}^{-1}$ , présence de  
10 cétal.

Analyse  $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{N}$  511,7

	C%	H%	N%
Calculés	72,76	8,86	2,73
Trouvés	72,6	9,0	2,7

15 Stade C : Mélange de (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de (17R)

4',5'-dihydro 11 $\beta$ -14-(diméthylamino) phényl/ 5 $\alpha$ -hydroxy spiro (estr 9-  
en-17,2' (3H) furan) 3-one (composé A) et de (17 R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$ -  
14-(diméthylamino) phényl/ spiro (estra-4,9-dièn-17,2' (3H) furan) 3-one  
(composé B).

20 On dissout 2 g du composé ci-dessus dans 30  $\text{cm}^3$  de pyridine,  
ajoute, à +3°C, 1,52 g de chlorure de tosylé, abandonne pendant 40  
heures à 20°C, refroidit le milieu réactionnel à +3°C, ajoute de l'eau  
puis une solution de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate  
d'éthyle, lave à l'eau, sèche concentre à sec par distillation sous

25 pression réduite, élimine la pyridine par un entraînement azéotropique  
avec du toluène, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un  
mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7/3) et obtient 395 mg de composé  
(B) et 500 mg de composé (A).

Contrôles du composé A :

30 Spectre IR (chloroforme) :

absence de bande CO, 5OH 3512 $\text{cm}^{-1}$

aromatiques 1613 $\text{cm}^{-1}$ , 1557 $\text{cm}^{-1}$ , 1517 $\text{cm}^{-1}$ .

Stade D : (17 R) 4', 5'-dihydro 11 $\beta$ -14-diméthylamino/ phényl/  
spiro (estra-4,9-dièn-17,2' (3H) furan) 3-one (composé B).

35 Les 500 mg de composé A obtenus au stade C sont dissous dans  
15  $\text{cm}^3$  d'éthanol, ajoute 10  $\text{cm}^3$  de solution aqueuse 2N d'acide  
chlorhydrique, on abandonne pendant 45 minutes à 20°C, ajoute une  
solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de  
méthylène, lave, sèche, concentre à sec par distillation sous pression

40 réduite et obtient 390 mg de composé B brut.

Purification du composé B :

On réunit les 395 mg de composé B obtenus au stade C et les 390 mg de composé B obtenus ci-dessus, chromatographie sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7/3) et obtient 645 mg de 5 composé B.

Après recristallisation dans l'éthanol aqueux, on obtient 367 mg de produit attendu  $F=100\%$  (peu net).

Composé B :Spectre IR (chloroforme) :

10 absence d'OH ; cétone en  $3\ 1653\text{cm}^{-1}$  ;  
C = C, aromatique  $1612\text{cm}^{-1}$ ,  $1597\text{cm}^{-1}$ ,  $1560\text{cm}^{-1}$ ,  $1518\text{cm}^{-1}$ .

Spectre UV :

dans l'éthanol : max. 260 nm  $\epsilon = 18900$  ;  
max. 302 nm  $\epsilon = 22100$

15 dans l'éthanol HCl 0,1N : max. 300 nm  $\epsilon = 20500$   
inflexions 240, 249, 270 nm.

Analyse  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_2$  431,62

	C%	H%	N%
Calculés	80,7	8,64	3,24
20 Trouvés	80,6	8,8	3,2

Spectre RMN (démentrochloroforme)

Pic à 0,59 ppm hydrogènes du méthyle 18 ;  
Pic à 2,30 ppm hydrogènes du diméthylamino ;  
Pic à 3,76 ppm hydrogènes de  $\text{CH}_2\text{O}$  ;  
25 Pics à 4,3 ppm hydrogène en position 11 ;  
Pic à 5,70 ppm hydrogène en position 4 ;  
Pics à 6,64 et 7,03 ppm hydrogènes aromatiques.

Exemple 2 : (17R) 11/3 -/4-(diméthylamino) phényl/ spiro (estra-4,9-diène-17,2' (5H) furan) 3-one

30 On dissout 1,425 g de (Z) 11/3 -/4-(diméthylamino) phényl/ 17/3 -hydroxy 17  $\alpha$  -(3-hydroxy 1-propényl) estra-4,9-diène-3-one dans 30 cm<sup>3</sup> de pyridine, ajoute à  $+3^\circ\text{C}$ , 3 g de chlorure de tosylé, agite pendant 4 heures à  $+20^\circ\text{C}$ , refroidit à  $+3^\circ\text{C}$ , ajoute de l'eau, agite pendant 15 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, concentre à 35 sec par distillation sous pression réduite, effectue un entraînement azéotropique avec du toluène pour bien éliminer toute la pyridine, dissout le résidu dans l'éther éthylique, filtre, concentre à sec et obtient 1,37 g de produit recherché cristallisé.

Après recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 40 1,23 g de produit recherché pur.



ContrôlesSpectre IR (chloroforme)

3 ceto  $\Delta^4$  C=O  $1655\text{cm}^{-1}$   
 C=C  $1612\text{cm}^{-1}$

5 aromatique  $1597\text{cm}^{-1}$ ,  $1562\text{cm}^{-1}$ ,  $1518\text{cm}^{-1}$

Spectre UV

Ethanol max. à 260 nm  $\epsilon = 19600$   
 max. " 302 nm  $\epsilon = 23300$

Ethanol/HCl 0,1 N

10 infl. 215 nm  
 infl. 238 nm  
 max. 300 nm  $\epsilon = 21600$

Analyse  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_2$  429,60

	C%	H%	N%
15 Calculés	81,08	8,21	3,26
Trouvés	81,0	8,3	3,3

Spectre RMN (deutérochloroforme) :

Pic à 0,62 ppm hydrogène du méthyle 18 ;  
 Pic à 2,92 ppm hydrogène du diméthylamino ;  
 20 Pic à 4,29 ppm hydrogène en position 11 ;  
 Pic à 4,60 ppm hydrogène de  $\text{CH}_2\text{O}$  ;  
 Pic à 5,78 ppm hydrogène en position 4 ;  
 Pic à 5,88 ppm hydrogènes en position 3' et 4' ;  
 Pic à 6,69 ppm hydrogènes aromatiques  
 25 et 7,05 ppm

Exemple 3 : (17R) 11  $\beta$ -14-(méthylthio) phényl/ spiro (estra-4,9-diène-17,2' (5H) furan) 3-one

Stade A :

30 3,3-(1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy, 17,3-hydroxy 17 $\alpha$ -13-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propynyl/estr-9(11)-èn-3-one.

On mélange sous atmosphère inerte 5,06 cm<sup>3</sup> de réactif HC=C-CH<sub>2</sub>OTHP, 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, refroidit à -5°C, ajoute goutte à goutte 20 cm<sup>3</sup> de solution de butyllithium dans l'hexane

35 (1,65 M), agit pendant 30 minutes à 0°C introduit en 40 minutes environ à 0°C, 6,6 g de 3,3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique d 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy estra-9(11)-èn 3,17-dione en solution dans 55 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, agite pendant 16 heures à 20°C, verse dans une solution aqueuse à 10 % de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche,  
 40 concentre à sec par distillation sous pression réduite,

chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (1/1) obtient 8,3 g de composé recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR (chloroforme)

- 5 OH libre à  $3601\text{cm}^{-1}$  + un peu d'absorption OH associé ;  
 C=C- à  $1640\text{cm}^{-1}$  ;  
 présence de OTHP.

Stade B :

- 3,3-(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5  $\alpha$ , 17/3-dihydroxy 11/4-(méthyl-  
 10 thio) phényl/ 17 $\alpha$ -/3-(tétrahydro 2H 2-pyranyloxy) 1-propynyl/estra-9-èn-3-one.

1 $\alpha$ / Préparation du magnésien :

- On mélange sous atmosphère inerte 3 g de magnésium en tournures,  
 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, amène à 45°C, ajoute quelques gouttes de la  
 15 solution suivante : 20,2 g de parabromothioanisole en solution dans 70 cm<sup>3</sup>  
 de tétrahydrofurane. Après amorçage de la réaction, on poursuit  
 l'introduction de cette solution de façon à maintenir la température à  
 environ 50°C, on chauffe encore 1 heure à 50°C après la fin de  
 l'introduction.

- 20 On obtient un magnésien titrant 1,1 N.

2 $\alpha$ / Condensation :

- On mélange sous atmosphère inerte 80 cm<sup>3</sup> de solution de magnésien,  
 90 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 887 mg de chlorure cuivreux, refroidit à  
 -15°C, introduit en 15 minutes environ une solution de 12,2 g de  
 25 (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5  $\alpha$ , 10  $\alpha$ -époxy 17/3-hydroxy  
 17 $\alpha$ -/3-(tétrahydro 2H 2-pyranyloxy) 1-propynyl/ estr 9(11)-èn 3-one  
 dans 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, agite pendant une heure à 0°C, verse  
 dans une solution aqueuse à 10 % de chlorure d'ammonium, extrait à  
 l'acétate d'éthyle ; lave à l'eau, sèche, et concentre à sec par  
 30 distillation sous pression réduite, chromatographie sur silice le résidu  
 obtenu en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (1/1), obtient  
 15 g de composé recherché brut, on cristallise 11 g de ce produit dans  
 l'éthanol à 50 % d'eau, obtient 10,2 g de produit recherché F = 160°C.

Contrôles :

- 35 Spectre IR (chloroforme) :

OH en 17 à  $3600\text{cm}^{-1}$  (libre) + associé en 5 à  $3510\text{cm}^{-1}$  aromatiques  
 à  $1596\text{cm}^{-1}$  ;  $1556\text{cm}^{-1}$  ;  $1492\text{cm}^{-1}$  ; présence de OTHP.

Spectre UV (éthanol) :Infl. 228 nm ; Max. 255 nm  $\epsilon = 15000$ 

Infl. 288 nm ;

Infl. 297 nm.

5 Stade C:

(Z) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de  $5\alpha$ ,  $17\beta$  -dihydroxy  $11\beta$  -  
/4-(méthylthio) phényl/  $17\alpha$  -/3-(tétrahydro-2H-2-pyrannyloxy) 1-propényl/  
estr-9-èn-3-one.

On dissout 594 mg de 3,3-(1,2-éthane diyl) acétal cyclique de  
10  $5\alpha$ ,  $17\beta$  -dihydroxy  $11\beta$  -/4-(méthylthio) phényl/  $17\alpha$  -/3-(tétrahydro  
2H-2-pyrannyloxy) 1-propényl estr-9-èn-3-one obtenu ci-dessus dans 20  
cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, ajoute 60 mg d'hydroxyde de palladium à 10 % sur  
charbon actif, agite sous atmosphère d'hydrogène pendant 14 heures,  
élimine le catalyseur par filtration, concentre à sec par distillation  
15 sous pression réduite, chromatographie le résidu obtenu sur silice en  
éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 1/1, obtient 151 mg  
de composé recherché.

Contrôles :Spectre IR (chloroforme) :

20 Peu d'OH libre ;  
surtout OH associé à  $3500\text{cm}^{-1}$  ;  
 $3410\text{cm}^{-1}$  épaulement ;  
aromatiques à  $1557\text{cm}^{-1}$ ,  $1492\text{cm}^{-1}$ ,  $831\text{cm}^{-1}$  ;  
présence d'OTHP.

25 Spectre de RMN (deutérochloroforme)

Pic à 0,53 ppm hydrogène du méthyle 18 ;  
Pic à 2,47 ppm hydrogène du méthyle de -SCH<sub>3</sub> ;  
Pic à 4,77 ppm hydrogène cétalique de THP ;  
Pics de 5,6 à 5,84 ppm hydrogènes éthyléniques ;  
30 Pics de 3,44 à 4,5 ppm hydrogène de CH<sub>2</sub>O et hydrogène en 11 ;  
Pic à 7,17 ppm hydrogènes aromatiques.

Stade D :

(Z)  $17\beta$  -hydroxy  $17\alpha$  -(3-hydroxy 1-propényl)  $11\beta$  -/4-(méthylthio)  
phényl/ estra 4,9-dièn-3-one.

35 On dissout 2,42 g de (Z) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de  
 $5\alpha$ ,  $17\beta$  -dihydroxy  $11\beta$  -/4-(méthylthio) phényl/  $17\alpha$  -/3-(tétrahydro-2H-  
2-pyrannyloxy) 1-propényl/ estr-9-èn-3-one obtenu ci-dessus dans 44 cm<sup>3</sup>  
de méthanol, ajoute 20 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse 2 N d'acid chlorhydrique,  
agite sous atmosphère in rt, pendant 1 heure 30 minutes, dilue à l'eau,  
40 extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, concentre à sec par distillation

sous pression réduite, chromatographie le résidu obtenu sur silic en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (1/1). Obtient :

- 904 mg de composé attendu,

- 567 mg de (Z) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy)

5 1-propényle] 11-béta-/4-(méthylthio) phényle/estra 4,9-diène 3-one que l'on remet en hydrolyse acide dans les mêmes conditions et obtient après purification chromatographique 188 mg de composé recherché.

Contrôles :

10 Spectre IR (chloroforme) :

OH à 3609 $\text{cm}^{-1}$  + associé ;

diénone à 1653 $\text{cm}^{-1}$

" " 1601 $\text{cm}^{-1}$

aromatique à 1555 $\text{cm}^{-1}$  et 1493 $\text{cm}^{-1}$

15 Spectre de RMN (deutérochloroforme) :

Pic à 0,63 ppm hydrogène du méthyle 18 ;

Pic à 2,47 ppm hydrogène du méthyle de -SCH<sub>3</sub> ;

Pic à 4,33 ppm hydrogène en position 11 ;

Pic à 4,39 ppm hydrogènes du CH<sub>2</sub>O ;

20 Pic de 5,59 à 5,92 ppm hydrogènes éthyléniques ;

Pics de 7,04 à 7,24 ppm hydrogènes aromatiques.

Stade E : (17R) 11 $\beta$ -/4-(méthylthio)phényle/ spiro (estra-4,9-diène-17,2'(5H) furan) 3-one.

On dissout 1,04 g de (Z) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy 1-propényle)

25 11 $\beta$  - /4-(méthylthio) phényle/estra-4,9-diène-3-one obtenu précédemment

dans 20 cm<sup>3</sup> de pyridine, ajoute 2,1 g de chlorure de tosyle, agite pendant

2 heures à 20°C, dilue avec de l'eau et de la glace, extrait à l'acétate

d'éthyle, lave par une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, à

l'eau, sèche, concentre à sec par distillation sous pression réduite,

30 chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant par un mélange

cyclohexane-acétate d'éthyle (6/4), obtient 820 mg de produit recherché

brut que l'on cristallise dans un mélange de chlorure de méthylène et

d'éther isopropylique, obtient 694 mg de produit recherché.

Contrôles :

35 Spectre IR (chloroforme) :

- absence d'OH ;

dianone 1653 $\text{cm}^{-1}$  et 1601 $\text{cm}^{-1}$

aromatiques à 1555 $\text{cm}^{-1}$ , 1492 $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de RMN (deutérochloroforme) :

40 Pic à 0,59 ppm hydrogènes du méthyle 18 ;

Pic à 2,48 ppm hydrogènes du méthyle de  $-SCH_3$  ;  
 Pics de 4,30 à 4,34 ppm hydrogène en position 11 ;  
 Pic à 4,6 ppm hydrogènes du  $CH_2O$  ;  
 Pic à 5,81 ppm hydrogène en position 4 ;  
 5. Pic à 5,89 ppm hydrogènes en position 3' et 4' ;  
 Pics de 7,04 à 7,27 ppm hydrogènes aromatiques.

Spectre UV :

Max. à 260 nm  $\epsilon = 16100$

Max. à 300 nm.

10 Analyse (PM 432,62)

	C%	H%	S%
Calculés	77,73	7,45	7,41
Trouvés	77,8	7,6	7,1

Exemple 4 : (17 R) 4', 5'-dihydro 11 $\beta$  - /4-(méthylthio) phényl/ spiro

15 (estra 4,9-dièn-17,2'(3H) furan) 3-one

Stade A : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$  - dihydroxy 11 $\beta$  - /4-(méthylthio) phényl/ 17 $\alpha$  - /3-(tétrahydro 2H 2-pyranyloxy) propyl/ estr-9-èn 3-one.

On dissout 2,1 g de (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de

20 5 $\alpha$ , 17 $\beta$  - dihydroxy 11 $\beta$  - /4-(méthylthio) phényl/ 17 $\alpha$  - /3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propynyl/ estr-9-èn 3-one dans 21 cm<sup>3</sup> de benzène, 21 cm<sup>3</sup> d'éthanol, ajoute 840 mg de réactif de Wilkinson /chlorotris

(triphenylphosphine) rhodium/ et soumet à l'hydrogénation pendant 16

heures, ajoute 420 mg de réactif de Wilkinson et soumet à l'hydrogénation

25 pendant encore 3 heures, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (6/4), obtient :

- 336 mg de composé éthylénique identique au produit obtenu au stade C de l'exemple 3,

30 - 185 mg d'un mélange de composé éthylénique de produit initial et de composé recherché,

- 1,042 g de composé recherché utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR (chloroforme) :

35 -  $-OH$  à  $3600\text{cm}^{-1}$  ;  
 -  $3504\text{cm}^{-1}$  aromatiques à  $1600\text{cm}^{-1}$ ,  $1492\text{cm}^{-1}$

Spectr de RMN (deutérochloroforme) :

Pic à 0,50 ppm hydrogènes du méthyle 13 ;

Pic à 2,46 ppm hydrogènes du méthyle de  $-S-CH_3$  ;

Pics d 3,33 à 4,55 ppm hydrogène en position 11 et hydrogènes de  $\text{CH}_2\text{O}$  ;

Pic à 4,63 ppm hydrogène cétalique du THP ;

Pic à 7,17 ppm hydrogènes aromatiques.

5 Stade B : 17 $\beta$  - hydroxy 17 $\alpha$  - (3-hydroxy propyl) 11 $\beta$  - /4-(méthylthio)phényl/ estra-4,9-diène-3-one.

On dissout 1,51 g de (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$  -/4-(méthylthio) phényl/ 17 $\alpha$  -/3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) propyl/ estr-9-èn-3-one obtenu au stade A dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute 11,5 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse d'acide chlorhydrique dilué au 1/2, agite sous atmosphère inerte à 20°C pendant 30 minutes, dilue à l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche, concentre à sec en distillant sous pression réduite, chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant par un mélange éther-acétate d'éthyle (1/1), obtient : 15 - 768 mg de produit recherché.

Spectre IR (chloroforme) :

OH libre à 3620 $\text{cm}^{-1}$  + associé à 3410 $\text{cm}^{-1}$   
diénone à 1653 $\text{cm}^{-1}$  et 1601 $\text{cm}^{-1}$   
aromatiques 1555 $\text{cm}^{-1}$  ; 1492 $\text{cm}^{-1}$

20 Stade C : (17 R) 4', 5'-dihydro 11 $\beta$  -/4-(méthyl thio) phényl/spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(3H) furan)-3-one.

On dissout 1,04 g de 17 $\beta$  -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy propyl) 11 $\beta$  - /4-(méthylthio) phényl/ estra-4,9-diène-3-one obtenu au stade B dans 20 cm<sup>3</sup> de pyridine, ajoute 2,1 g de chlorure de tosyle, agite pendant 1 heure à 20°C, dilue avec de l'eau et de la glace, extrait à l'acétate d'éthyle, lave par une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, à l'eau, avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, cristallise le résidu obtenu dans un mélange chlorure de méthylène-éthanol, obtient : 30 - 818 mg de produit recherché pF = 105°C (peu net).

Spectre IR (chloroforme) :

-C - O - C - à 1078  $\text{cm}^{-1}$ , 1055 $\text{cm}^{-1}$ , diénone à 1653 $\text{cm}^{-1}$ , 1602 $\text{cm}^{-1}$  ; aromatiques 1555 $\text{cm}^{-1}$ , 1493 $\text{cm}^{-1}$

Spectre de RMN (deutérochloroforme) :

35 Pic à 0,57 ppm hydrogènes du méthyle 18 ;  
Pic à 2,46 ppm hydrogènes du méthyle de  $-\text{SCH}_3$  ;  
Pic à 3,78 ppm hydrogènes de  $\text{CH}_2\text{-O-}$  ;  
Pics de 4,35 à 4,42 ppm hydrogènes en position 11 ;  
Pic à 5,81 ppm hydrogène en position 4 ;  
40 Pic à 7,17 ppm hydrogènes aromatiques.

Analyse  $C_{28}H_{34}O_2S$  (434,64)

	C%	H%
Calculés	77,37	7,88
Trouvés	77,1	8,0

5 Exemple 5 : (17R) 11 $\beta$ -(2-méthoxy phényle) spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one

Stade A :

(Z) diméthyl cétal de 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényl] estr-9(11)-èn-3-one.

On refroidit à 0°C 400 cm<sup>3</sup> d'une solution de butyllithium dans l'hexane (1,6 M), ajoute à cette température 98 g de réactif HC=C-CH<sub>2</sub>OTHP dans 10 180 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et agite 30 minutes à 0°C.

On ajoute goutte à goutte 66,4 g de 3,3-diméthyl cétal de 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy estr-9(11)-èn-3,17-dione en solution dans 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, agite 2 heures en laissant revenir à température 15 ambiante, verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle puis au chlorure de méthylène, réunit les phases organiques, les lave à l'eau, les sèche, puis élimine les solvants sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3 à 1% de triéthylamine. On obtient 53 g de 20 produit brut que l'on purifie en effectuant une chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone 95/5 à 1% de triéthylamine).

Stade B :

25 (Z) diméthyl cétal de 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényl] estr-9(11)-èn-3-one.

On hydrogène pendant 30 minutes sous une pression de 1100 mb, 2,5 g de produit brut obtenu au stade A dans 400 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle en présence de 25 mg de palladium à 10 % sur sulfate de baryum et 1 cm<sup>3</sup> 30 de pyridine. On filtre le catalyseur, le lave à l'acétate d'éthyle, réunit les phases organiques, élimine les solvants sous pression réduite et récupère 2,5 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone 95-5).

On obtient 728 mg de produit attendu.

35 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH 3 600 cm<sup>-1</sup> 3 400 cm<sup>-1</sup> (F)  
présence de l'époxy.

Stade C :

(Z) diméthyl cétal de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$ -(2-méthoxy phényle) 40 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényl] estr-9-èn-3-

one.

-Préparation du magnésien :

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir d magnésium et d'orthobromo anisole. On obtient une solution titrant 0,72 M/l.

5 -Condensation :

On dissout 3 g du produit obtenu au stade précédent dans 60 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sous atmosphère inerte, ajoute 187 mg de chlorure cuivreux, chauffe à  $34^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , introduit en 20 minutes 26,2 cm<sup>3</sup> du magnésien préparé ci-dessus et agite pendant 16 heures. On laisse  
10 revenir à température ambiante, verse dans une solution de chlorure d'ammonium, agite 15 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 6,58 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-  
15 acétone 92-8 à 1% de triéthylamine).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH Libre 3 600<sup>cm-1</sup> associé 3 450<sup>cm-1</sup>  
aromatiques 1 597<sup>cm-1</sup> 1 584<sup>cm-1</sup> 1 490<sup>cm-1</sup>

Stade D

20 (Z) 11  $\beta$  -(2-méthoxyphényl) 17  $\beta$  -hydroxy 17  $\alpha$  -(3-hydroxy 1-propényl) estra-4,9-diène 3-one.

On dissout à température ambiante 1,08 g de produit obtenu au stade B dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol, ajoute une solution de 1,08 g d'hydrogène sulfate de potassium dans 6,5 cm<sup>3</sup> d'eau et agite 5 heures à  
25 température ambiante. On élimine l'éthanol, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau la phase organique, sèche et concentre à sec sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 0,703 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

30 OH Libre 3 612<sup>cm-1</sup> et associé 3 415<sup>cm-1</sup>  
diénone 1 654<sup>cm-1</sup> -1 597<sup>cm-1</sup>  
aromatique 1 488<sup>cm-1</sup>.

Stade E :

(17R) 11  $\beta$  -(2-méthoxy phényl) spiro (estra 4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-  
35 one.

On dissout à température ambiante 0,661 g de produit obtenu au stade précédent dans 13,2 cm<sup>3</sup> de pyridine, refroidit la solution à 0<sup>°</sup>C et ajoute en 5 minutes 1,32 g de chlorure de tosyle, laisse rev nir à température ambiante, agite 1 heure, refroidit de nouveau à 0<sup>°</sup>C et  
40 ajoute 14 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6 N. On décante, extrait la phase



aqueuse à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 8-2), on obtient 0,459 g de produit attendu.

5 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

diénone 1 655<sup>cm-1</sup> - 1 597<sup>cm-1</sup>

aromatique 1 488<sup>cm-1</sup>.



1 080<sup>cm-1</sup> 1 040<sup>cm-1</sup>

10 Exemple 6 : (17R) 11β-(4-chlorophényl) 4', 5'-dihydro spiro (estra-4,9-dièn-17, 2'(3H) furan)-3-one

Stade A :

Diméthylcétal de 5α, 10α-époxy 17β-hydroxy 17α-[3-tétrahydro 2H 2-pyranyloxy) propyl] estr-9(11)-èn-3-one.

- 15 On dissout 6 g de 3,3-diméthoxy cétal de 5α, 10α-époxy 17β-hydroxy 17α-[3-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) 1-propynyl/estr 9(11)-èn-3-one préparé comme au stade A de l'exemple 5 dans 60 cm<sup>3</sup> de benzène puis soumet à une hydrogénation sous 1 860 mbar en présence de 1,5 g de réactif de Wilkinson pendant 7 heures. On dilue le mélange à l'éther,
- 20 filtre, concentre à sec le filtrat sous pression réduite et recueille 7,7g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant éther de pétrole (Eb 40-70°C) acétate d'éthyle 4-6). On obtient 4,95 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

25 OH Libre 3 620<sup>cm-1</sup> 3 600<sup>cm-1</sup>

-C=C 1 640<sup>cm-1</sup>

Stade B : diméthyl cétal de 11β-(4-chloro phényl) 5α, 17β-dihydroxy 17α-[3-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) propyl] estr-9(11)-èn-3-one.

30 - Préparation du magnésien :

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 1,22 g de magnésium et 3 cm<sup>3</sup> de la solution préparée à partir de 7,65 g de parabromochlorobenzène dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On obtient un magnésien titrant 0,65 M/L.

35 - Condensation :

On opère comme au stade B de l'exemple 3 en utilisant 23 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien, 165 mg de chlorure cuivreux et 2,46 g du produit obtenu au stade A précédent en solution dans 12 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Après chromatographie sur silice (éluant éther de pétrole (Eb. 40-70°C)-acétate d'éthyle 1-1), on recueille 2 g de produit

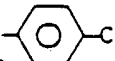
brut attendu que l'on utilis tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH en 5 3 478<sup>cm-1</sup>

OH en 17 max 3 620<sup>cm-1</sup> ép. 3 600<sup>cm-1</sup>

5

bandes aromatiques  Cl 1 599<sup>cm-1</sup> 1 489<sup>cm-1</sup>  
-OCH<sub>3</sub> 2 835<sup>cm-1</sup>.

Stade C :

11  $\beta$ -(4-chlorophényl) 17  $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy propyl) estra-4,9-

10 dièn-3-one.

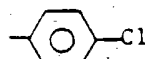
On ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N à 1,99 g de produit obtenu au stade précédent dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol.

On chauffe à 50°C pendant 45 minutes, verse dans une solution aqueuse de bicarbonate de soude, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 1,42 g de produit attendu. F = 262°C après recristallisation dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH Libre 3 620<sup>cm-1</sup> + associé

20 diénone 1 655<sup>cm-1</sup> -1 602<sup>cm-1</sup>

 Cl bandes aromatiques 1 570<sup>cm-1</sup> - 1 490<sup>cm-1</sup>.

Analyse : C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>2</sub> 422,99.

	C%	H%	Cl%
25 Calculé	73,53	7,54	8,03
Trouvé	73,3	7,8	8,3

Stade D :

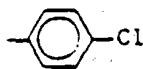
(17R) 11  $\beta$ -(4-chlorophényl) 4', 5'-dihydro spiro (estra-4,9-dièn-17, 2'(3H) furan)-3-one.

30 On dissout sous atmosphère inerte 1 g du produit obtenu au stade C dans 20 cm<sup>3</sup> de pyridine, refroidit à 0 $\pm$ +5°C, ajoute 2,2 g de chlorure de tosylo et agite pendant 1 heure et demi à température ambiante. On verse dans l'eau glacée, agite 15 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, essore  
35 le précipité formé, sèche et obtient 694 mg de produit attendu.

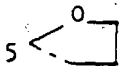
On sèche le filtrat, élimine le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 6-4) et obtient le produit attendu que l'on recristallise dans un mélange éthanol-chloroforme (2-1) F = 308°C.

40 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

diénone 1 654<sup>cm-1</sup> - 1 603<sup>cm-1</sup>



aromatiques 1 572<sup>cm-1</sup> - 1 490<sup>cm-1</sup>



1 078<sup>cm-1</sup> - 1 055<sup>cm-1</sup>

Analyse : C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>2</sub> : 422,99

	C%	H%	Cl%
Calculé	76,66	7,38	8,38
Trouvé	76,7	7,4	9

10 Exemple 7 : (17R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$  -(4-méthoxy phényle) spiro (estra-4,9-diène-17,2' (3H) furan)-3-one.

Stade A :

diméthyl cétal de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$  -dihydroxy 11 $\beta$  -(4-méthoxyphényle) 17 $\alpha$  -  
[3-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) propyle] estr-9-èn-3-one.

15 - Préparation du magnésien :

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 1,45 g de magnésium et 9,15 g de parabromoanisole dans 45 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On obtient un magnésien titrant 0,9 M/L.

- Condensation :

20 On opère comme à l'exemple 3 en utilisant 15 cm<sup>3</sup> de magnésien préparé ci-dessus, 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 165 mg de chlorure cuivreux et 2,4 g de produit préparé au stade A de l'exemple 6.

Après chromatographie sur silice (éluant éther de pétrole (Eb. 40-70°C) acétate d'éthyle 1-1), on recueille 6 g de produit attendu utilisé tel

25 quel pour le stade suivant.

Stade B :

17 $\beta$  -hydroxy 17 $\alpha$  -(3-hydroxypropyle) 11 $\beta$  -(4-méthoxyphényle) estra-4,9-diène-3-one.

On opère comme au stade C de l'exemple 6 à partir de 6 g du

30 produit obtenu au stade B. On obtient 5 g de produit brut attendu que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 7-3.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH Libre	3 620 <sup>cm-1</sup>	+ associé
35 C=O	1 656 <sup>cm-1</sup>	
C=C	1 608 <sup>cm-1</sup> 1 509 <sup>cm-1</sup>	
aromatique		

Stade C :

40 (17R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$  -(4-méthoxy phényle) spiro (estra-4,9-diène-17,2' (3H) furan)-3-one

On opère comm au stade D de l'exemple 6 à partir de 655 mg de produit obtenu au stade B et 1,4 g de chlorure de tosyle. Après chromatographie, on obtient 650 mg de produit brut que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique.

5 On recueille 500 mg de produit attendu  $F = 192^\circ\text{C}$ .

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :

$\text{C}=\text{O}$  1 655 $\text{cm}^{-1}$   
 $\left. \begin{array}{l} \text{C}=\text{C} \\ \text{aromatique} \end{array} \right\} 1\ 608\text{cm}^{-1}(\text{max})\ 1\ 582\text{cm}^{-1}(\text{épaulement})\ 1\ 509\text{cm}^{-1}$   
 10  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  1 078 $\text{cm}^{-1}$  1 055 $\text{cm}^{-1}$

Analyse :  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_3$  : 418,58

	C%	H%
Calculé	80,34	8,18
Trouvé	80,2	8,2

15  $[\alpha]_D = +133,5^\circ + 2,5^\circ$  ( $c=1\%$   $\text{CHCl}_3$ )

Exemple 8 : (17R) 11 $\beta$ -(3-thiényl) spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one

Stade A :

(Z) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -  
 20 [3-(tétrahydro 2H-2-pyrannyloxy) 1-propényl] estr-9(11)-èn-3-one.

On dissout 940 mg de produit préparé au stade A de l'exemple 3 dans 20  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle en présence de 5  $\text{cm}^3$  de pyridine. On ajoute 9 mg de palladium à 10 % sur sulfate de baryum et hydrogène pendant 24 minutes à pression atmosphérique. On filtre le catalyseur, le  
 25 rince à l'acétate d'éthyle, et concentre à sec le filtrat. On obtient 965 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 8-2).

On récupère 795 mg de produit attendu.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :

30 OH Libre 3 600 $\text{cm}^{-1}$  associé  $\simeq$  3 400 $\text{cm}^{-1}$   
 $\Delta$  9-11 1 640 $\text{cm}^{-1}$   
 époxy 971 $\text{cm}^{-1}$ .

Stade B :

(Z) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 17 $\alpha$ -(3-  
 35 (tétrahydro 2H-2-pyrannyloxy) 1-propényl] 11 $\beta$ -(3-thiényl) estr-9-èn-3-one.

- Préparation du magnésien :

On opère comme à l'exemple 3 (stade B) à partir de magnésium et de 3-bromothiophène. On obtient un solution titrant 0,6 M/l.

40 - Condensation :

On refroidit à  $-20^{\circ}\text{C}$  une suspension comprenant 35,2 cm<sup>3</sup> du magnésien préparé ci-dessus dans 14 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, ajoute 0,210 g de chlorure cuivreux et agite 10 minutes. On introduit goutte à goutte une solution de 2,5 g de produit obtenu au stade A dans 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, en maintenant la température à  $-20^{\circ}\text{C}$  et agite 1 heure. On laisse revenir à température ambiante, ajoute goutte à goutte 10 cm<sup>3</sup> de chlorure d'ammonium, en solution saturée, verse le milieu réactionnel dans 90 cm<sup>3</sup> de solution saturée en chlorure d'ammonium, agite 15 minutes, décante et extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau la phase organique, la sèche et élimine les solvants sous pression réduite.

On obtient 4,68 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 6-4 à 1% de triéthylamine. On obtient 2,107 g de produit attendu  $F=158^{\circ}\text{C}$ .

15 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :

OH en 5      3 501 $\text{cm}^{-1}$

Stade C :

20 (Z) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy 1-propényle) 11 $\beta$ -(3-thiényle) estro-4,9-diène-3-one.

On dissout sous atmosphère inerte 2,1 g de produit obtenu au stade précédent dans 42 cm<sup>3</sup> d'éthanol, ajoute 6,3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique en solution aqueuse 2N et agite 3 heures à température ambiante. On refroidit à  $5^{\circ}\text{C}$ , ajoute progressivement 42 cm<sup>3</sup> d'eau, agite 30 minutes, essore le précipité, le lave à l'eau jusqu'à neutralité, le dissout dans du chlorure de méthylène, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 1,15 g de produit attendu.  $F=240^{\circ}\text{C}$ .

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :

30 OH Libre      3 611 $\text{cm}^{-1}$  et associé  
diénone      1 657 $\text{cm}^{-1}$  - 1 603 $\text{cm}^{-1}$

Stade D :

(17R) 11 $\beta$ -(3-thiényle) spiro (estro-4,9-diène-17,2'(SH)-furan)-3-one

On opère comme au stade D de l'exemple 5 en utilisant 1,15 g de produit préparé au stade précédent, 23 cm<sup>3</sup> de pyridine, 2,3 g de chlorure de tosyloxy et 23 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6 N.

On obtient 1,03 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant par chlorure de méthylène-acétone (98-2). On recueille 0,755 g de produit attendu que l'on recristallise dans l'isopropanol.  $F=242^{\circ}\text{C}$ .

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :diénone 1 654 cm<sup>-1</sup> - 1 603 cm<sup>-1</sup>1 520 cm<sup>-1</sup>.

5

1 080 cm<sup>-1</sup>Analyse : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>S : 392,565

	C%	H%	S%
10 Calculé :	76,49	7,18	8,16
Trouvé :	76,4	7,3	8,0

Exemple 9 : (17 R) 11 β-(4-acétylphényl) spiro (estra-4,9-dièn-17,2' (5H) furan) 3-one.

Stade A : (Z) (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5 α, 17 β -

15 dihydroxy 11 β-[4-(2-méthyl 1,3-dioxolan-2-yl) phényl] 17 α-[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényl] est-9-èn-3-one.

- Préparation du magnésien.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 1,45 g de magnésium et 12,15 g d'éthylène céta de parabromo acétophénone. On

20 obtient une suspension titrant 0,8 M.

- Condensation.

On ajoute sous atmosphère inerte 21 mg de chlorure cuivreux dans 8 cm<sup>3</sup> de la suspension de magnésien refroidie à 0 ± 5 °C, agite 15 minutes, ajoute goutte à goutte 1 g du produit préparé au stade A de

25 l'exemple 8 en solution dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et agite 1 heure à température ambiante. On verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre à sec. On obtient 3,5 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1).

30 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>).

OH en 5 : 3500 cm<sup>-1</sup>

OH + associé : 3600 cm<sup>-1</sup>

aromatiques } 1605 cm<sup>-1</sup>

C=C } 1502 cm<sup>-1</sup>

35 Stade B : (Z) 11 β-(4-acétylphényl) 17 β-hydroxy 17 α-(3-hydroxy 1-propényl) est-4,9-dièn-3-one.

On dissout 2,07 g de produit préparé au stade précédent dans 40 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute 16 cm<sup>3</sup> de solution aqueus 2 N d'acide chlorhydrique, agite 1 heure et demi à 50 °C, verse dans une solution aqueuse de

40 bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lav à l'eau, sèche

et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 1,63 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 7-3) puis recristallise dans l'éthanol. On récupère 1,48 g de produit attendu.  $F \approx 130^\circ\text{C}$ .

5 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C=O}$  :  $1678 \text{ cm}^{-1}$   
 $-\text{CH}_3$  :  $1359 \text{ cm}^{-1}$   
 $\text{C=C} + \text{aromatique}$  :  $1604 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1565 \text{ cm}^{-1}$   
 diénone :  $1657 \text{ cm}^{-1}$   
 10 OH libre :  $3609 \text{ cm}^{-1}$   
 OH associé :  $3410 \text{ cm}^{-1}$

Analyse :  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4$  : 444,57  
 Calculé : C% 77,99 H% 7,67  
 Trouvé : 78 7,7

15 Stade C : (17 R) 11 $\beta$ -(4-acétylphényl) spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.

On dissout sous atmosphère inerte 0,704 g de produit préparé au stade précédent dans 16 cm<sup>3</sup> de pyridine. On refroidit à  $0^\circ\text{C}$ , ajoute 1,49 g de chlorure de tosylo et agite 2 heures en laissant revenir à 20 température ambiante. On verse dans de l'eau glacée, agite 15 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche et évapore à sec. On obtient 0,775 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), puis recristallise dans le mélange éthanol-chlorure de méthylène.  
 25 On recueille 0,555 g de produit attendu.  $F \approx 125-130^\circ\text{C}$ .

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C=O}$  :  $1678 \text{ cm}^{-1}$   
 $\text{CH}_3$  :  $1359 \text{ cm}^{-1}$   
 $\text{C=C} + \text{aromatique}$  :  $1604 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1565 \text{ cm}^{-1}$   
 30 diénone :  $1657 \text{ cm}^{-1}$

$[\alpha]_D = +231,5^\circ + 3^\circ$  ( $c = 1\%$   $\text{CHCl}_3$ ).

Analyse :  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_3$  : 428,57  
 Calculé : C% 81,27 H% 7,52  
 Trouvé : 81,1 7,8

35 Exempl 10 : (17 R) 11 $\beta$ -[4-(méthylthio) phényl] spiro (estra 5(10) 9(11)-dièn-17,2' (5H) furan)-3-one et (17 R) 11 $\beta$ -[4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-dièn-17,2' (5H) furan)-3-one.

On dissout 1,5 g du produit préparé au stade C de l'exemple 3 dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol et ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On ajoute 40 de nouveau 30 cm<sup>3</sup> d méthanol, 30 cm<sup>3</sup> de dioxane et agite 2 heures à

température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, concentre à sec et obtient 1,23 g de résidu que l'on redissout dans 25 cm<sup>3</sup> de pyridine. On ajoute 1,91 g de chlorure de tosyle, agite 1 heure et demie à température ambiante, verse dans l'eau glacée et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, puis avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec. On récupère 1,12 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 9-1) et obtient 98 mg de produit attendu et 863 mg de l'estra-4,9-diène correspondant, (identique au produit obtenu à l'exemple 3, stade E).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) de l'estra-5(10), 9(11)-diène.

C=O : 1712 cm<sup>-1</sup>  
 C=C + aromatique : 1590 cm<sup>-1</sup>, 1492 cm<sup>-1</sup>  
 15 C=C du spirocycle : 1626 cm<sup>-1</sup>

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) de l'estra-4,9-diène.

C=O : 1653 cm<sup>-1</sup>  
 C=C conjugué à C=O : 1600 cm<sup>-1</sup>  
 aromatique : 1492 cm<sup>-1</sup>

20 Exemple 11 : N-oxyde de (17R) 4',5'-dihydro 11 β-[4-(diméthylamino) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(3H) furan) 3-one.

On dissout 1,43 g de (17R) 4',5'-dihydro 11 β-[4-(diméthylamino) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(3H) furan) 3-one préparé à l'exemple 1 (produit 3) dans 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit à 0°/5°C et ajoute en 15 minutes 0,666 g d'acide métachloroperbenzoïque à 85 % en solution dans 15 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène.

Après 1 heure et demie d'agitation à 0°/5°C, on verse le milieu réactionnel dans 100 cm<sup>3</sup> d'une solution de thiosulfate de sodium (0,2 N) et extrait au chlorure de méthylène. On lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, sèche et élimine les solvants. On récupère 1,8 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol 7-3). On obtient 1,34 g de produit attendu (solvat contenant du chlorure de méthylène) que l'on lyophilise.

35 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

-C=O : 1 655 cm<sup>-1</sup>  
 C=C et aromatique : 1 602 cm<sup>-1</sup> - 1 498 cm<sup>-1</sup>

$[\alpha]_D = +128 \pm 2^\circ$  (c = 1% éthanol).



Exemple 12 : (17R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$ -[4-(1-méthyléthyl) phényl] spiro  
(estra-4,9-dièn-17,2'-(3H) furan) 3-one

Stade A :

(1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -  
5 [3-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) propyl] estr 9(11) èn 3-one. On opère  
comme à l'exemple 6 stade A, en utilisant 1 g du produit (1,2-éthane  
diyl) acétal cyclique de 17 $\beta$ -hydroxy 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -[3-  
(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propynyl] estr-9(11)-èn-3-one préparé à  
l'exemple 3 stade A et 0,25 g de catalyseur de Wilkinson. On obtient  
1,28 g de produit attendu.

10 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH Libre	3 620cm <sup>-1</sup>	3 605cm <sup>-1</sup>
OH associé fort	3 485cm <sup>-1</sup>	
C=C	1 643cm <sup>-1</sup>	

15 Stade B :

(1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$ -[4-(1-  
méthyl éthyl) phényl] 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) propyl] estr-  
9-èn-3-one.

On refroidit à 0°C 2,45 g de produit préparé comme au stade A en

20 solution dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, ajoute 110 mg de chlorure  
cuivreux, agite 10 minutes, ajoute en 15 minutes 32 cm<sup>3</sup> de bromure de (4-  
isopropyl) phényl magnésium en solution à 0,66 M/L dans le  
tétrahydrofuranne. On agite 2 heures à +3°C  $\pm$  1°C, verse dans une  
solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther puis au  
25 chlorure de méthylène, sèche et élimine les solvants sous pression  
réduite. On obtient 4,65 g de produit brut que l'on chromatographie sur  
silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 5-5) et l'utilise tel quel  
pour le stade suivant.

Stade C :

30 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxypropyl) 11 $\beta$ -[4-(1-méthyléthyl) phényl]  
estra-4,9-dièn-3-one.

On agite 2 heures à température ambiante 2,58 g de produit obtenu  
au stade précédent dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol avec 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique  
2N. On concentre à faible volume, sous pression réduite, extrait au  
35 chlorure de méthylène, lave, sèche et élimine le solvant sous pression  
réduite. On obtient 2,2 g de produit attendu que l'on purifie par  
chromatographie sur silice (éluant n-hexane-acétate d'éthyle 3-7).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH Libre	3 620cm <sup>-1</sup>	+ associé
40 diénone	1 655cm <sup>-1</sup>	-1 601cm <sup>-1</sup>

aromatique  $1\ 590\text{cm}^{-1}$ .

Stade D :

(17R) 4',5'-dihydro 11  $\beta$  -[4-(1-méthyléthyl) phényle] spiro (estra 4,9-diène-17,2'-(3H) furan) 3-one

- 5 On agite 1 heure et demie à température ambiante 1,15 g de produit obtenu précédemment, 20 cm<sup>3</sup> de pyridine et 2,1 g de chlorure de tosyle. On dilue avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau et de glace, ajoute lentement 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 1,686 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone 95-5), puis recristallise dans l'éthanol. On récupère 659 mg de produit attendu  $F=114^{\circ}\text{C}$ .

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

cétone conjuguée  $1\ 654\text{cm}^{-1}$

- 15 C=C }  $1\ 601\text{cm}^{-1}$  -  $1\ 510\text{cm}^{-1}$   
aromatique }

Analyse : C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub> 430,635

	C%	H%
Calculé	83,68	8,89
20 Trouvé	83,8	9,1

Exemple 13 : (17R) 11  $\beta$  -[5-(méthylthio) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one

Stade A :

- (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5  $\alpha$ ,17  $\beta$  -dihydroxy 11  $\beta$  -[3-(méthylthio) phényle] 17  $\alpha$  -[3-(1-tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) 1-propényle] estr-9-ène-3-one.

- On opère comme au stade B de l'exemple 8 en utilisant 2,5 g de produit préparé au stade A de l'exemple 8, 110 mg de chlorure cuivreux et 18 cm<sup>3</sup> du magnésien préparé comme à l'exemple 3 à partir de 3-bromo thioanisole et titrant 1,17 M/L. On obtient 3 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH Libre  $\approx 3\ 600\text{cm}^{-1}$  + associé  $3\ 498\text{cm}^{-1}$  (max)  
 $3\ 440\text{cm}^{-1}$  (épaulement)  
aromatique  $1\ 587\text{cm}^{-1}$  ,  $1\ 568\text{cm}^{-1}$

35 Stade B

(2) 17  $\beta$  -hydroxy 17  $\alpha$  -(3-hydroxy 1-propényle) 11  $\beta$  -[3-(méthylthio) phényle] estr-4,9-diène-3-one.

- On mélange à température ambiante pendant 2 heures 3 g du produit obtenu précédemment, 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N.
- 40 On concentre à faible volume sous pression réduite, extrait au chlorure

de méthylène, lave, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 5/5) et récupère 1,083 g de produit attendu  $F = 168^{\circ}\text{C}$ .

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :

5 OH 3 613 $\text{cm}^{-1}$  + associé 3 440 $\text{cm}^{-1}$   
diénone 1 656 $\text{cm}^{-1}$  -1 601 $\text{cm}^{-1}$   
aromatique 1 587 $\text{cm}^{-1}$  1 569 $\text{cm}^{-1}$  1 474 $\text{cm}^{-1}$

Stade C :

(17R) 11 $\beta$  -[3-(méthylthio) phényl] spiro (estra 4,9-diène-17,2'(5H) furan)

10 3-one

On opère comme au stade D de l'exemple 12 à partir de 1,050 g de produit obtenu au stade B précédent et obtient 592 mg de produit pur attendu  $F = 150^{\circ}\text{C}$ .

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :

15 diénone 1 657 $\text{cm}^{-1}$  -1 601 $\text{cm}^{-1}$   
aromatique 1 587 $\text{cm}^{-1}$  1 569 $\text{cm}^{-1}$  1 473 $\text{cm}^{-1}$

-C-O-C 1 080 $\text{cm}^{-1}$  -1 041 $\text{cm}^{-1}$

Analyse :  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{SO}_2$  432,62

20	C%	H%	S%
Calculé :	77,7	7,46	7,41
Trouvé :	77,6	7,4	7,1

Exemple 14 : (17R) 11 $\beta$  -(4-chlorophényl) spiro (estra-4,9-diène-17,2'(5H) furan) 3-one

25 Stade A :

(Z) (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 11 $\beta$  -(4-chloro-phényl) 5 $\alpha$ ,17 $\beta$  -dihydroxy 17 $\alpha$  -[3-(tétrahydro 2H-2-pyrannyloxy) 1-propényl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 8 à partir de 2,5 g de produit préparé au stade A de l'exemple 8, 160 mg de chlorure cuivreux, et 18  $\text{cm}^3$  d'une solution de magnésien préparé comme à l'exemple 3 à partir de 4-chloro bromobenzène et titrant 0,87 M/L. On obtient 3,082 g de produit pur attendu.

Spectre IR :

35 OH 3 500 $\text{cm}^{-1}$  + associé vers 3 405 $\text{cm}^{-1}$   
aromatique 1 600 $\text{cm}^{-1}$  1 490 $\text{cm}^{-1}$

Stade B :

(Z) 11 $\beta$  -(4-chlorophényl) 17 $\beta$  -hydroxy 17 $\alpha$  -(3-hydroxy 1-propényl) estro-4,9-diène-3-one.

40 On agite 3 heures à température ambiante 3,05 g du produit obtenu

au stade précédent dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 30 cm<sup>3</sup> d'eau en présence de 3 g d'hydrogénosulfate de potassium.

On concentre à faible volume sous pression réduite, dilu dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 2,54 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 5-5), puis cristallise dans l'acétate d'éthyle  $F = 214^{\circ}\text{C}$ .

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH  $\approx$  3 611cm<sup>-1</sup> + associé  
10 diénone 1 657cm<sup>-1</sup> -1 602cm<sup>-1</sup>  
aromatique 1 013cm<sup>-1</sup>

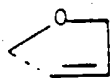
Stade C :

(17R) 11 $\beta$ -(4-chlorophényl) spiro (estra-4,9-dièn-17,2'(5H) furan) 3-one.

15 On opère comme au stade B de l'exemple 12 à partir de 1,03 g de produit obtenu au stade B précédent 20 cm<sup>3</sup> de pyridine, 3 g de chlorure de tosylé et 25 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On obtient 726 mg de produit cristallisé attendu  $F > 260^{\circ}\text{C}$ .

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

20 diénone 1 654cm<sup>-1</sup> -1 602cm<sup>-1</sup>  
aromatique 1 572cm<sup>-1</sup> (épaulement) 1 490cm<sup>-1</sup>



1 081cm<sup>-1</sup> -1 039cm<sup>-1</sup>

25 Analyse : C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>2</sub> 420,98

	C%	H%	Cl%
Calculé :	77,03	6,94	8,42
Trouvé :	77,0	6,9	8,2

Exemple 15 : (17R) 11 $\beta$ -[4-(1-méthyléthoxy) phényl] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.

30 Stade A :

(2) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5  $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$  - [4-(1-méthyl éthoxy) phényl] 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényl] estr-9-èn 3-one.

35 On opère comme au stade B de l'exemple 8 en utilisant 2,5 g de produit obtenu comme indiqué au stade A de l'exemple 8, 110 mg de chlorure cuivreux et 35 cm<sup>3</sup> du magnésien préparé comme à l'exemple 3 à partir de 1-bromo 4-(1-méthyléthoxy) benzène. On obtient 6,764 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3 à 1% de triéthylamine) et récupérer 3,173 g de

40

produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH en 5 3 500<sup>cm-1</sup>  
 autres OH 3 602<sup>cm-1</sup> - 3 458<sup>cm-1</sup> (épaulement)  
 5 aromatique 1 608<sup>cm-1</sup> 1 571<sup>cm-1</sup> 1 505<sup>cm-1</sup>

Stade B :

(2) 17 3-hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy 1-propényl) 11 $\beta$ -[4-(1-méthyléthoxy) phényle] estra-4,9-diène-3-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 13 à partir de 3,14 g de  
 10 produit obtenu au stade A précédent, 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On obtient 1,257 g de produit pur attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

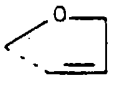
OH 3 612<sup>cm-1</sup> + associé  
 > = O 1 656<sup>cm-1</sup>  
 15 > C = C < 1 608<sup>cm-1</sup>  
 aromatique 1 585<sup>cm-1</sup> (épaulement)  
 1 506<sup>cm-1</sup>

Stade C :

20 (17R) 11 $\beta$ -[4-(1-méthyléthoxy) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one

On opère comme au stade D de l'exemple 12 au départ de 1,22 g de  
 produit obtenu au stade B précédent 20 cm<sup>3</sup> de pyridine, 2,1 g de chlorure  
 de tosylo et 25 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On obtient 849 mg de  
 25 produit pur que l'on cristallise dans l'éthanol F = 155°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

diénone 1 656<sup>cm-1</sup> - 1 608<sup>cm-1</sup>  
 aromatique 1 506<sup>cm-1</sup>  
 30  1 086<sup>cm-1</sup> - 1 040<sup>cm-1</sup>

Analyse : C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> 444,619

	C%	H%
Calculé :	81,04	8,16
Trouvé :	81,2	8,0

5 Exemple 16 : 17(R) 11 $\beta$ -[4-(1-pyrrolidinyl)] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one

Stade A :

(Z) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$ -[4-(1-pyrrolidinyl) phényl] 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro 2H-2-pyrranyloxy) 1-10 propényl] estr-9-èn 3-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 8 en utilisant 1,71 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 8, 180 mg de chlorure cuivreux et 20 cm<sup>3</sup> de bromure de 4-(1-pyrrolidinyl) phényl magnésium titrant 1 M/L.

15 On obtient après extraction à l'éther, lavage à l'eau et concentration sous pression réduite 4,39 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 7/3) et récupère 2,3 g de produit attendu que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

20 Stade B :

(Z) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy 1-propényl) 11 $\beta$ -[4-(1-pyrrolidinyl) phényl] estra-4,9-dièn 3-one.

On agite pendant 2 heures et demie à température ambiante, puis 30 minutes à 50°C 2,3 g du produit préparé au stade A dans 25 cm<sup>3</sup> de 25 méthanol avec 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On refroidit, dilue à l'eau, alcalinise par 20 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N, puis avec une solution de carbonate acide de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 1,825 g de produit attendu.

30 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH	3 612cm <sup>-1</sup> + associé
diénone	1 054cm <sup>-1</sup>
aromatique + -C=C	1 614cm <sup>-1</sup> 1 559cm <sup>-1</sup> 1 518cm <sup>-1</sup>

35 Stade C :

17(R) 11 $\beta$ -[4-(1-pyrrolidinyl)] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 1,4 g de produit obtenu au stade B précédent, 30 cm<sup>3</sup> de pyridine, 3 g de chlorure de tosylate en 40 effectuant l'extraction à l'éther. On recueille 1,25 g de produit brut

que l'on chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 7/3, puis benzène-acétate d'éthyle 85-15). On obtient 0,9 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

5 diénone 1 654<sup>cm-1</sup>  
 C=C 1 600<sup>cm-1</sup>  
 bandes aromatiques 1 614<sup>cm-1</sup> 1 559<sup>cm-1</sup> 1 517<sup>cm-1</sup>  
 C-O-C cyclique 1 081<sup>cm-1</sup> 1 040<sup>cm-1</sup>

10 Analyse : C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>02</sub> 455,64

	C%	H%	N%
Calculé :	81,72	8,18	3,07
Trouvé :	81,6	8,2	3,0

Exemple 17 : (17R) 11/β-(2-thiényle) spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H)

15 furan) 3-one

Stade A :

(2) (1,2-éthane diyle) acétal cyclique de 5 α, 17/β-dihydroxy 17 α-[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényle] 11 β-(2-thiényle) estr-9-ène-3-one.

20 On opère comme au stade B de l'exemple 8 à partir de 2,5 g de produit préparé comme au stade A de l'exemple 8, 110 mg de chlorure cuivreux et 22,2 cm<sup>3</sup> de magnésien préparé comme à l'exemple 3 à partir du 2-bromo thiophène, titrant 1,05 M/L.

On obtient 3,6 g de produit brut que l'on chromatographie sur  
 25 silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 5/5) et récupère 2,196 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH 3 600<sup>cm-1</sup> + associé 3 500<sup>cm-1</sup>  
 thiophène 1 520<sup>cm-1</sup> 852<sup>cm-1</sup>

30 Stade B :

(2) 17/β-hydroxy 17 α-(3-hydroxy 1-propényle) 11 β-(2-thiényle) estr-4,9-diène-3-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 13 à partir de 2,1 g de produit obtenu précédemment, 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol, et 2 cm<sup>3</sup> d'acide  
 35 chlorhydrique 2N. On obtient 1,1 g de produit pur attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH 3 600<sup>cm-1</sup> + associé  
 diénone 1 658<sup>cm-1</sup> 1 604<sup>cm-1</sup>  
 thiophène 1 520<sup>cm-1</sup>

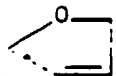
40 Stade C :

(17R) 11 $\beta$ -(2-thiényl) spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.

On opère comme au stade D de l'exemple 12 au départ de 1,03 g de produit obtenu au stad précédent, 20 cm<sup>3</sup> de pyridine, 2,1 g de chlorure de tosylo et 25 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On obtient 984 mg de 5 produit pur que l'on cristallise dans l'éthanol F = 182°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

diénone 1 658cm<sup>-1</sup>(F) 1 604cm<sup>-1</sup>



1 081cm<sup>-1</sup> 1 041cm<sup>-1</sup>

10

thiophène 1 520cm<sup>-1</sup>

Analyse : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>S<sub>2</sub> 392,564

	C%	H%	S%
Calculé :	76,49	7,19	8,16
15 Trouvé :	76,4	7,3	8,1

Exemple 18 : (17R) 11 $\beta$ -[4-(éthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one

Stade A :

(Z) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$ -[4-(éthylthio) phényl] 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényl] estr-9-èn-3-one.

- Préparation du magnésien :

On opère comme à l'exemple 3 à partir de 1,125 g de magnésium et 9,3 g de 1-bromo 4-éthylthio benzène et obtient une solution de magnésien 25 titrant 0,87 M/L.

- Condensation :

On opère comme au stade B de l'exemple 8 en utilisant 3 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 8, 110 mg de chlorure cuivreux et 30 cm<sup>3</sup> du magnésien préparé ci-dessus. Après extraction au chlorure de 30 méthylène, lavage, séchage et élimination des solvants sous pression réduite, on obtient 10 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 5/5) et récupère 3,519 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

35 OH 3 600cm<sup>-1</sup> + associé 3 452cm<sup>-1</sup>  
aromatique 1 592cm<sup>-1</sup>(f) 1 575cm<sup>-1</sup>(f) 1 492cm<sup>-1</sup>(F)

Stade B :

(Z) 11 $\beta$ -[4-(éthylthio) phényl] 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -[3-hydroxy 1-propényl] estra-4,9-dièn-3-one.

40 On agite pendant 30 minutes 3,474 g du produit obtenu au stade



précèdent dans 60 cm<sup>3</sup> de méthanol avec 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On concentre à faible volume, ajoute 10 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N et extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau, sèche, élimine les solvants sous pression 5 réduite et obtient 2,574 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant cyclohexane acétate d'éthyle 3-7) et cristallise le résidu obtenu dans l'éthanol. On recueille 1,052 g de produit pur attendu  $F \approx 100\mu\text{C}$ .

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

10 OH 3 615 cm<sup>-1</sup> + associé  
 C=O 1 654 cm<sup>-1</sup>  
 -C=C- 1 601 cm<sup>-1</sup> 1 556 cm<sup>-1</sup> 1 492 cm<sup>-1</sup>

Stade C :

(17R) 11 $\beta$ -[4-(éthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one.  
 15 3-one.

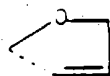
On opère comme à l'exemple 12 stade D à partir de 600 mg du produit obtenu au stade précédent, 15 cm<sup>3</sup> de pyridine, 1,5 g de chlorure de tosyle.

On obtient 872 mg de produit brut que l'on chromatographie sur 20 silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 5/5) et cristallise dans l'éthanol.  $F = 100\mu\text{C}$ .

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

cétone conjugué 1 654 cm<sup>-1</sup> 1 601 cm<sup>-1</sup>  
 aromatique 1 558 cm<sup>-1</sup> 1 492 cm<sup>-1</sup>

25



1 081 cm<sup>-1</sup>

Analyse : C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>S 446,657

	C%	H%	S%
Calculé :	77,98	7,67	7,19
30 Trouvé :	77,9	7,7	7,1

Exemple 19 : (17R) 11 $\beta$ -(4-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one.

Stade A :

(Z) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 11 $\beta$ -(4-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) phényl] 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 17 $\alpha$ -[3-tétrahydro-2H-2-pyranyloxy] 1-propényl] estr-9-èn-3-on .  
 35

- Préparation du magnésien :

On opère comme à l'exemple 3 à partir de 3,5 g de magnésium et 25 g de 2-(4-bromophényl) 4,5-dihydro 4,4-diméthyl oxazole et obtient une 40 solution titrant 0,74 M/L.

## - Condensation :

On opère comm à l'exemple 3 à partir de 80 cm<sup>3</sup> de la solution de magnésien ci-dessus, 800 mg de chlorure cuivreux et 10 g du produit préparé comme au stade A de l'exemple 8. Après chromatographie sur silice 5 (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 3/7), on obtient 14,3 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

17-OH            3 605<sup>cm-1</sup> + associé 3 420<sup>cm-1</sup>  
 5-OH            3 505<sup>cm-1</sup>  
 10 >C=N        1 646<sup>cm-1</sup>  
 aromatique    1609<sup>cm-1</sup> 1 563<sup>cm-1</sup> 1 509<sup>cm-1</sup>

Stade B : (Z) 11/β-[4-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) phényl]

17/β-hydroxy 17α-(3-hydroxy 1-propényl) estra-4,9-diène-3-one.

On dissout sous atmosphère inerte 13,1 g du produit précédent dans 15 130 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 130 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, agite 1 heure, verse la solution dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et élimine sous pression réduite. On obtient 10,3 g de produit brut que l'on recristallise dans l'éther. F = 269°C.

20 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

C=O + C=N            1 643<sup>cm-1</sup>  
 C=C diénone        } ≈ 1603<sup>cm-1</sup>  
 aromatique        }  
 bandes aromatiques 1 563<sup>cm-1</sup> - 1 510<sup>cm-1</sup>

25 Stade C : (17R) 11/β-[4-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one.

On met en suspension 0,49 g de produit obtenu précédemment dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine, ajoute 1 g de chlorure de tosyle, agite 2 heures et demie, dilue avec de l'eau glacée, essore le précipité et le dissout dans 30 du chlorure de méthylène, sépare la phase organique, la sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 1-1) et obtient 0,41 g de produit attendu. F = 250°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

35 C=O + C=N            1 648<sup>cm-1</sup>  
 C=C diénone        } 1603<sup>cm-1</sup> 1 503<sup>cm-1</sup> 1 509<sup>cm-1</sup>  
 aromatique        }  
 C-O-C            1 080<sup>cm-1</sup>

Analys : C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 483,65

	C%	H%	N%
Calculé :	79,47	7,71	2,89
Trouvé :	79,5	7,8	2,8

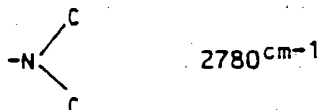
Exemple 20 : (17 R) 11  $\beta$  -[4-[2-(diméthylamino) éthoxy] phényle] spiro

5 (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.

Stade A : (Z) (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5  $\alpha$ , 17  $\beta$  - dihydroxy 11  $\beta$  -[4-[2-(diméthylamino) éthoxy] phényle] 17  $\alpha$  -[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényle] estr -9-èn-3-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 8 en utilisant au départ 10 75,5 cm<sup>3</sup> d'une solution de magnésien préparé à partir du 4-(N,N-diméthyl amino éthoxy) bromobenzène titrant 0,7 M/l, 0,25 g de chlorure cuivreux et 5 g de produit préparé comme au stade A de l'exemple 8. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 93-2) 2,620 g de produit attendu.

15 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :



aromatique 1 609cm<sup>-1</sup> 1 581cm<sup>-1</sup> 1 508cm<sup>-1</sup>

20 Stade B : (Z) 11  $\beta$  -[4-[2-(diméthylamino) éthoxy] phényle] 17  $\beta$  - hydroxy 17  $\alpha$  -[3-hydroxy i-propényle] estra-4,9-dièn-3-one.

On refroidit à 0°C une solution comprenant 2,62 g de produit obtenu ci-dessus dans 13 cm<sup>3</sup> d'éthanol, ajoute 7,9 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, agite 30 minutes, ajoute 6 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde d'ammonium, ajoute 25 cm<sup>3</sup> 25 d'eau et agite de nouveau pendant 30 minutes. On essore le précipité formé, le dissout dans du chlorure de méthylène, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 1,948 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 8-2) puis recristallise le résidu dans l'isopropanol. F = 136°C.

30 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH 3 613cm<sup>-1</sup>

diénone 1 656cm<sup>-1</sup> -1 608cm<sup>-1</sup>

aromatique 1 582cm<sup>-1</sup> épaulement, 1 508cm<sup>-1</sup> (F), 832cm<sup>-1</sup>

Stade C :: (17 R) 11  $\beta$  -[4-[2-(diméthylamino) éthoxy] phényle] spiro

35 (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.

On opère comm au stade D de l'exemple 12 au départ de 2,268 g de produit préparé au stade B précédent, 45 cm<sup>3</sup> de pyridine, 4,5 g de chlorure de tosyle et 45 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N. On obtient après chromatographie (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5) et 40 cristallisation dans l'isopropanol 0,815 g d produit pur attendu.

$[\alpha]_D = +156,5^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,6\%$   $\text{CHCl}_3$ )

Spectre IR :

C=O 1 656 $\text{cm}^{-1}$

C=C 1 580 $\text{cm}^{-1}$

5 aromatique 1 608 $\text{cm}^{-1}$  1 508 $\text{cm}^{-1}$

Exemple 21 : (17 R) 11 $\beta$  -[4-[2-(méthylthio) éthoxy] phényl] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.

Stade A : (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$  -dihydroxy 11 $\beta$  -[4-[2-(méthylthio) éthoxy] phényl] 17 $\alpha$  -[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényl] estr-9-èn-3-one.

- Préparation du magnésien.

On opère comme à l'exemple 3 en utilisant 0,8 g de magnésien et 6,1 g de 4-bromo 2-[(méthylthio) éthoxy] benzène. On obtient une solution titrant 0,59 M/L.

15 - Condensation.

On opère comme au stade B de l'exemple 8 en partant de 0,472 g de produit préparé comme au stade A de l'exemple 8, 22 mg de chlorure cuivreux et 3,3  $\text{cm}^3$  de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On obtient 0,46 g de produit attendu.

20 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :

17-OH 3 600 $\text{cm}^{-1}$  associé

5-OH 3 505 $\text{cm}^{-1}$

aromatique 1 608 $\text{cm}^{-1}$  1 580 $\text{cm}^{-1}$  1 507 $\text{cm}^{-1}$

25 Le 4-bromo 2-[(méthylthio) éthoxy] benzène utilisé au départ du stade A a été préparé comme suit.

On dissout sous atmosphère inerte 73,9 g de parabromophénol dans 430  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium, ajoute en 5 minutes 47,3 g de 2-chloroéthylméthyl sulfure et chauffe au reflux 18 heures. On refroidit, essore le chlorure de sodium formé, lave à l'éthanol, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium, puis à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle 95-5) et recueille 87 g de produit attendu, utilisé tel quel pour la préparation du magnésien.

Stade B : 17 $\beta$  -hydroxy 17 $\alpha$  -[3-hydroxy 1-propényl] 11 $\beta$  -[4-[2-(méthylthio) éthoxy] phényl] estra-4,9-dièn-3-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 18 en utilisant 2,75 g de produit préparé au stad A précédent, 60  $\text{cm}^3$  de méthanol, 10  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène et 6  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 2N. Après

chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 85-15), on obtient 3 g de produit que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

5 C=O 1 710<sup>cm-1</sup>  
aromatique 1 607<sup>cm-1</sup> 1 507<sup>cm-1</sup> 1 572<sup>cm-1</sup>

Stade C : (17 R) 11 3-[4-[2-(méthylthio) éthoxy] phényl] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.

On opère comme au stade D de l'exemple 12 à partir de 1,4 g de produit préparé ci-dessus, 28 cm<sup>3</sup> de pyridine, 2,26 g de chlorure de tosyle et 28 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N. On obtient 1,82 g de produit cristallisé attendu.

$[\alpha]_D = +184,5^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% CHCl<sub>3</sub>)

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

15 C=O 1 656<sup>cm-1</sup>  
C=C 1 608<sup>cm-1</sup> 366<sup>cm-1</sup> (def)  
aromatique 1 508<sup>cm-1</sup>  
C-O-C 1 082<sup>cm-1</sup> -1 042<sup>cm-1</sup>

Analyse : C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>S : 476,68

20 (avec solvation EtOH 5%)

Calculé : C% 74,42 H% 7,39 S% 6,39

Trouvé : 74,5 7,9 6,4

Exemple 22 : (17R) 11β-(3-méthoxyphényl) spiro (estra 4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one

25 Stade A :

(Z) diméthyl cétal de 5α, 17β-dihydroxy 11β-(3-méthoxy phényl) 17-β-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme à l'exemple 5 C au départ de 3 g de produit préparé comme à l'exemple 5 B, 190 mg de chlorure cuivreux et 19 cm<sup>3</sup> de solution de magnésien préparé à partir du 3-bromo anisole et titrant 1 M/l. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3 à 1% de triéthylamine) 1,522 g de produit attendu.

Stade B :

35 (Z) 17β-hydroxy 17α-(3-hydroxy 1-propényl) 11β-(3-méthoxyphényl) estra-4,9-dièn-3-one.

On opère comme à l'exemple 5D, en partant de 1,5 g de produit obtenu précédemment et 1,5 g d'hydrogénosulfate de potassium. Après chromatographie sur silice (éluant n-hexane-acétat d'éthyle 7-3), on obtient 0,8 g de produit attendu F = 167 - 168°C.

40 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH 3 613 $\text{cm}^{-1}$  + associé  
 di'none 1 656 $\text{cm}^{-1}$  1 603 $\text{cm}^{-1}$   
 aromatique 1 598 $\text{cm}^{-1}$  1 583 $\text{cm}^{-1}$  1 487 $\text{cm}^{-1}$

Stade C :


5 (17R) 11 $\beta$ -(3-méthoxyphényl) spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.

On opère comme au stade E de l'exemple 5 en utilisant 0,77 g de produit préparé au stade B précédent, 20  $\text{cm}^3$  de pyridine, 2,7 g de chlorure de tosyle et 25  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique concentré. Après 10 chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 5-5), on obtient 0,624 g de produit attendu que l'on cristallise dans l'éthanol  $F=170^\circ\text{C}$ .

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :

C=O 1 656 $\text{cm}^{-1}$  (F)

15 C=C } 1 604 $\text{cm}^{-1}$  1 598 $\text{cm}^{-1}$  1 583 $\text{cm}^{-1}$   
 aromatique

C-O-C  1 080 $\text{cm}^{-1}$  - 1 040 $\text{cm}^{-1}$

Analyse :  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_3$  416,565

20	C%	H%
Calculé :	80,73	7,74
Trouvé :	80,4	7,9

Exemple 23 : (17R) 11 $\beta$ -(4-méthoxyphényl) spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H)-furan) 3-one.

25 Stade A :

(Z) diméthyl cétal de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$ -(4-méthoxyphényl) 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propényl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme au stade C de l'exemple 5 en utilisant au départ 3 g du produit préparé au stade B de l'exemple 5, 190 mg de chlorure cuivreux et 19  $\text{cm}^3$  de solution de magnésien préparé à partir du 4-bromo anisole et titrant 1M/L. Après chromatographie sur silice (éluant éther de pétrole (Eb 40 $^\circ$ -70 $^\circ\text{C}$ )-acétate d'éthyle 7-3 à 1% de triéthylamine), on obtient 1,078 g de produit attendu et 0,625 g de l'isomère 5 $\beta$ -hydroxy 11 $\alpha$ -(4-méthoxyphényl) correspondant.

35 Stad B :

(Z) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy 1-propényl) 11 $\beta$ -(4-méthoxyphényl) estra-4,9-dièn-3-one.

On opère comme à l'exemple 5, stade D, en partant de 1 g de produit préparé au stade A précédent et 1 g d'hydrogène sulfate de potassium. On 40 obtient 736 mg de produit brut que l'on utilise tel quel dans le stade

suivant.

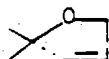
Stade C :

(17R) 11  $\beta$ -(4-méthoxyphényle) spiro (estra 4,9-diène 17,2'-(5H) furan) 3-one.

- 5 On opère comme au stade E de l'exemple 5 au départ de 736 mg de produit obtenu précédemment, 20 cm<sup>3</sup> de pyridine, 2,1 g de chlorure de tosylate et 25 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Après chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 383 mg de produit attendu que l'on cristallise dans l'éthanol F=185°C.

10 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

diénone 1 656cm<sup>-1</sup> -1 607cm<sup>-1</sup> 864cm<sup>-1</sup>  
aromatique 1 582cm<sup>-1</sup> 1 509cm<sup>-1</sup>



975cm<sup>-1</sup> -1 080cm<sup>-1</sup>

15 Exemple 24 : (17R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$ -[2,3-dihydro 1-méthyl(1H) indol 5-yl] spiro (estra 4,9-diène 17,2'-(3H) furan) 3-one

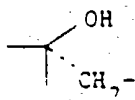
Stade A :

(1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 11 $\beta$ -[2,3-dihydro 1-méthyl(1H)-indol 5-yl] 5  $\alpha$ , 17 $\beta$  -dihydroxy 17  $\alpha$ -[3-(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) propyl] estr-9-en-3-one.

- 20 On opère comme au stade B de l'exemple 12 en utilisant au départ 2,45 g de produit préparé comme au stade A de l'exemple 12, 110 mg de chlorure cuivreux et 35 cm<sup>3</sup> de solution de magnésien préparé comme à l'exemple 3 à partir de 5-bromo 2-méthyl indoline et titrant 0,6 M/L. On obtient 1,218 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

5-OH 3 500cm<sup>-1</sup>



doublet 3 615cm<sup>-1</sup> 3 593cm<sup>-1</sup>

30

aromatique 1 612cm<sup>-1</sup> -1 496cm<sup>-1</sup>

Stade B :

11 $\beta$ -[2,3-dihydro 1-méthyl (1H)-indol-5-yl] 17 $\beta$  -hydroxy 17  $\alpha$ -(3-hydroxy propyl) estra-4,9-diène-3-one.

- 35 On opère comme au stade C de l'exemple 12 au départ de 3,025 g de produit préparé comme indiqué au stade précédent, 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On récupère 1,658 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH libre 3 619cm<sup>-1</sup> + associé

- 40 cétone conjuguée 1 655cm<sup>-1</sup>

aromatique 1 611<sup>cm-1</sup> - 1 497<sup>cm-1</sup>

Stade C :

(17R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$ -[2,3-dihydro 1-méthyl(1H) indol 5-yl] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(3H) furan) 3-one

- 5 On opère comme au stade D de l'exemple 12 au départ de 1,658 g de produit préparé au stade B, 20 cm<sup>3</sup> de pyridine, 2,1 g de chlorure de tosylo et 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Après chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 0,729 g de produit pur attendu.

10 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

cétone conjuguée 1 633<sup>cm-1</sup>  
aromatique } 1 602<sup>cm-1</sup> 1 497<sup>cm-1</sup>  
+ C=C

15  probable

Analyse : C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 443,634

	C%	H%	N%
Calculé :	81,22	8,41	3,16
20 Trouvé :	81,0	8,6	3,1

Exemple 25 : (17R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$ -[4-[(3-méthylbutyl) thio] phényl] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(3H) furan) 3-one

Stade A :

- (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$ -[4-[(3-méthylbutyl)thio] phényl] 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) propyl] estr-9-èn-3-one.
- 25

- On opère comme au stade B de l'exemple 12 au départ de 3,5 g du produit préparé au stade A de l'exemple 12, 1,24 g de chlorure cuivreux et 22 cm<sup>3</sup> d'une solution de magnésien préparé comme à l'exemple 3 à partir de 4-[(3-méthyl) butyl thio] bromo benzène et titrant 1,05 M/l.
- 30

Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone 95-5 à 1% de triéthylamine), on obtient 4,08 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

- 35 OH 3 620<sup>cm-1</sup> - 3 597<sup>cm-1</sup> + associé  
aromatique 1 594<sup>cm-1</sup>(f) 1 552<sup>cm-1</sup>(f) 1 492<sup>cm-1</sup>(f)

Stade B :

17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy propyl) 11 $\beta$ -[4-[(3-méthyl butyl) thio] phényl] estro-4,9-dièn-3-one.

- 40 On opère comme au stade B de l'exemple 16 au départ de 4,05 g de



produit préparé ci-dessus, 40 cm<sup>3</sup> d méthanol, 12 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On obtient 3,34 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 3-7) et récupère 2,3 g de produit pur attendu.

5 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH libre 3 620cm<sup>-1</sup> + associé  
diénone 1 654cm<sup>-1</sup> 1 601cm<sup>-1</sup>  
aromatique 1 554cm<sup>-1</sup> -1 492cm<sup>-1</sup>

Stade C :

- 10 (17R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$ -[4-[(3-méthylbutyl) thio] phényl] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(3H) furan) 3-one.

On opère comme à l'exemple 2 en partant de 2,3 g de produit obtenu ci-dessus, 45 cm<sup>3</sup> de pyridine, 4,3 g de chlorure de tosyle.

On obtient 2,14 g de produit brut que l'on purifie par

- 15 recristallisation dans l'éthanol F=200°C.

• Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

C=O 1 653cm<sup>-1</sup>  
-C=C } 1 502cm<sup>-1</sup> 1 555cm<sup>-1</sup> 1 492cm<sup>-1</sup>  
aromatique

20

C-O-C 1 078cm<sup>-1</sup> -1 055cm<sup>-1</sup>

Exemple 26 : (17R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$ -[4-(1-pyrrolidinyl) phényl] spiro (estra-4,9-dièn-17,2'-(3H) furan) 3-one.

Stade A :

- 25 (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$  - [4-(1-pyrrolidinyl) phényl] 17 $\alpha$  -[3-[(tétrahydro-2H-2-pyranyloxy) 1-propynyl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 3 en partant de 3,5 g de produit préparé comme au stade A de l'exemple 3, 73 mg de chlorure

- 30 cuivreux et 23 cm<sup>3</sup> de solution de magnésien préparé comme indiqué à l'exemple 3 à partir de la N-(4-bromophényl) pyrrolidine et titrant 1,3 M/L.

Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone 92-8 à 1% de triéthylamine puis acétate d'éthyle - n-hexane 5-5 à

- 35 2% de triéthylamine), on obtient 3,52 g de produit pur attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

17-OH 3 599cm<sup>-1</sup>  
5-OH 3 508cm<sup>-1</sup>  
aromatique 1 615cm<sup>-1</sup> 1 599cm<sup>-1</sup> 1 517cm<sup>-1</sup>

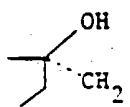
- 40 Stade B :

(1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5  $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 11 $\beta$  -  
[4-(1-pyrrolidinyl) phényl] 17  $\alpha$  -[3-(trihydro-2H-2-pyranyloxy)  
propyl] estr-9-èn-3-one.

On opère comme à l'exemple 4, stade A, au départ de 2,62 g de  
5 produit préparé ci-dessus, dissous dans 172 cm<sup>3</sup> d'une solution (1-1) de  
benzène et d'éthanol et de 1,048 g de réactif de Wilkinson, en hydrogénant  
pendant 4 heures 45 minutes.

On obtient 2,1 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

10  doublet 3 620cm<sup>-1</sup> 3 600cm<sup>-1</sup>  
5 OH 3 505cm<sup>-1</sup>  
aromatique 1 614cm<sup>-1</sup> -1 517cm<sup>-1</sup>

15 Stade C :

17 $\beta$  -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy propyl) 11 $\beta$  -[4-(1-pyrrolidinyl) phényl]  
estra-4,9-dièn-3-one.

On opère comme au stade B de l'exemple 4, en partant de 2,09 g de  
produit obtenu ci-dessus, 32 cm<sup>3</sup> de méthanol et 10,45 cm<sup>3</sup> d'acide

20 chlorhydrique 2N.

Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-  
méthanol 95-5 à 2% de triéthylamine), on obtient 1,31 g de produit  
attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

25 diénone 1 654cm<sup>-1</sup> -1 590cm<sup>-1</sup>  
aromatique 1 614cm<sup>-1</sup> 1 559cm<sup>-1</sup> 1 518cm<sup>-1</sup>  
OH 3 620cm<sup>-1</sup> + associé

Stade D :

(17R) 4',5'-dihydro 11 $\beta$  -[4-(1-pyrrolidinyl) phényl] spiro (estra-4,9-  
30 dièn-17,2'-(3H) furan) 3-one.

On opère comme au stade C de l'exemple 4 au départ de 1,28 g de  
produit obtenu au stade précédent, 20 cm<sup>3</sup> de pyridine et 2,6 g de chlorure  
de tosylo.

Après chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate

35 d'éthyle 75-25 à 2 $\square$ / $\square$  de triéthylamine, on obtient 0,73 g de produit  
attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

40 diénone 1 653cm<sup>-1</sup> (F)  
C=C 1 600cm<sup>-1</sup> (épaulement)  
aromatique 1 614cm<sup>-1</sup> (F) 1 559cm<sup>-1</sup> 1 518cm<sup>-1</sup> (F)

Analyse :  $C_{31}H_{39}NO_2$  457,66

	C%	H%	N%
Calculé :	81,86	9,27	2,69
(solvatation 12% cyclohexane)			

5 Trouvé :	81,6	9,4	2,6
------------	------	-----	-----

Exemple 27 : (17R) 11 $\beta$ -[4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-1,3,5(10)-trièn-17, 2'-(5H) furan) 3-ol

1/. Formation de l'acétate phénolique :

On refroidit à +3°C 0,5 g de produit préparé à l'exemple 3E en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, puis ajoute goutte à goutte 0,5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, puis 0,25 cm<sup>3</sup> de bromure d'acétyle et agite 50 minutes. On dilue le milieu réactionnel par 20 cm<sup>3</sup> d'eau glacée, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N, agite 30 minutes, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique, la sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 0,584 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant n hexane-acétate d'éthyle 7-3) et récupère 0,241 g de l'acétate attendu.

2/. Saponification :

On reprend le produit obtenu ci-dessus dans 3 cm<sup>3</sup> d'éthanol, ajoute 4 gouttes d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N, agite, dilue avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau, filtre le précipité, le lave, le sèche sous pression réduite et le purifie par chromatographie sur silice (éluant n-hexane-acétate d'éthyle 8-2). On obtient 0,205 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

25 OH 3 600 cm<sup>-1</sup>  
aromatique 1 602 cm<sup>-1</sup> 1 582 cm<sup>-1</sup> 1 434 cm<sup>-1</sup>

Exemple 28 : (17R) 11 $\beta$ -[4-[2-(méthylthio) éthoxy] phényl] spiro (estra-1,3,5(10)-trièn 17,2'-(5H) furan) 3-ol et son acétate et le (17R) 11 $\beta$ -[4-[2-méthylthio) éthoxy] phényl] spiro (estra-5(10),9(11)-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.


1/. Formation de l'acétate phénolique :

On refroidit à environ +5°C une solution comprenant 1 g de produit obtenu à l'exemple 21 dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 0,5 cm<sup>3</sup> de bromure d'acétyle, puis laisse revenir à température ambiante. On agite 50 minutes, verse dans une solution glacée de bicarbonate de sodium, agite 10 minutes, extrait au chlorure de méthylène, sépare les phases organiques, les lave à l'eau, les sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant n hexane-acétate d'éthyle 80-20, puis 85-15) 0,509 g de l'acétate de (17R) 11 $\beta$ -[4-[2-(méthylthio) éthoxy] phényl] spiro (estra-

1,3,5(10)-trièn-17,2'-(5H) furan) 3-ol.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

C=O 1 746 cm<sup>-1</sup>

5 présence de   
bande moyenne 1 664 cm<sup>-1</sup>



d'autre part 90 mg de (17R) 11β-[4-[2-(méthylthio) éthoxy] phényl] spiro  
[estra 5(10) 9(11)-dièn-17,2'-(5H) furan] 3-one

10 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

C=O 1 711 cm<sup>-1</sup>

C=C } 1 607 cm<sup>-1</sup> 1 507 cm<sup>-1</sup> 1 507 cm<sup>-1</sup>  
aromatique

2/. Saponification :

15 On reprend 0,5 g de l'acétate phénolique ci-dessus dans 7,5 cm<sup>3</sup> de  
méthanol et 1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, puis ajoute goutte à goutte  
0,5 cm<sup>3</sup> de lessive de soude et agite 20 minutes à température ambiante. On  
dilue à l'eau, acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique 2N, extrait au  
chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et élimine les solvants sous  
20 pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant hexane  
acétate d'éthyle 8-2), puis chlorure de méthylène et obtient 354 mg de  
(17R) 11β-[4-[2-(méthylthio) éthoxy] phényl] spiro (estra-1,3,5(10)-  
trièn-17,2'-(5H) furan) 3-ol attendu que l'on recristallise dans  
l'isopropanol F=198°C.

25 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH phénolique 3 599 cm<sup>-1</sup>

aromatique 1 510 cm<sup>-1</sup> 1 582 cm<sup>-1</sup> 1 511 cm<sup>-1</sup>

C-O-C  1 086 cm<sup>-1</sup> 1 037 cm<sup>-1</sup>

30  $[\alpha]_D : -84,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c=0,8% CHCl<sub>3</sub>)

Exemple 29 : (17R) 2β-méthyl 11β-[4-(méthylthio) phényl] spiro  
(estra-4,9-diène-17,2'-(5H)-furan 3-one et l'isomère 2α-méthyl  
correspondant et (17R) 2,2-diméthyl 11β-[4-(méthylthio) phényl] spiro  
(estra-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 3-one.

35 On refroidit à -65°C/-70°C sous atmosphère inerte 2,45 cm<sup>3</sup> de n-  
butyl lithium en solution dans l'hexane (1,6 M) et 5 cm<sup>3</sup> de  
tétrahydrofuranne et ajoute en 20 minutes 0,66 cm<sup>3</sup> de cyclohexyl  
isopropylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne ; on agite 15 minutes,  
ajoute en 30 minutes 1,4 g de (17R) 11β-[4-(méthylthio) phényl] spiro  
40 (estra-4,9-dièn-17,2'-(5H)-furan) 3-one obtenu à l'exemple 3 en suspension

dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, agite 15 minutes, ajoute 0,4 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle. On laisse revenir à température ambiante, agite 1 heure, ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, décante, lave la phase organique à l'eau salée, réextrait à l'acétate d'éthyle, sèche et concentre à sec. On obtient 1,5 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole ((Eb 40-70°C) acétate d'éthyle 9-1).

On recueille 290 mg d'isomère (17R) 2,3-méthyl 11,β-[4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one que l'on recristallise dans l'éther isopropylique F = 176°C, 355 mg d'isomère 2,α-méthyle que l'on recristallise dans l'éther isopropylique F : 164°C et 65 mg de (17R) 2,2-diméthyl 11,β-[4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

15 isomère 2,β-méthyl	C=O 1 656 <sup>cm-1</sup>	C=C 1 605 <sup>cm-1</sup> et 865 <sup>cm-1</sup>
isomère 2,α-méthyl	C=O 1 654 <sup>cm-1</sup>	C=C complexe max. 1 595 <sup>cm-1</sup>
	aromatique 1492 <sup>cm-1</sup>	épaulement 1 607 <sup>cm-1</sup>
produit 2,2-diméthyl	C=O 651 <sup>cm-1</sup>	C=C 1 603 <sup>cm-1</sup>
	aromatique 1 492 <sup>cm-1</sup>	

20 Exemple 30 : (E) (17R) oxime de 11,β-[4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H)-furan) 3-one et l'isomère (Z) correspondant.

On chauffe au reflux pendant 75 minutes sous atmosphère inerte 1,36 g de (17R) 11,β-[4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one obtenu à l'exemple 3 dans 14 cm<sup>3</sup> d'éthanol avec 2,6 cm<sup>3</sup> de pyridine et 0,44 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. On laisse revenir à température ambiante, verse dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique, le sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 1,47 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange éther de pétrole (Eb 40-70°C) acétate d'éthyle 8-2).

On récupère 805 mg d'isomère (E) qui est dissous à chaud dans le chlorure de méthylène et recristallisé dans l'éther isopropylique F = 250°C et 390 mg d'isomère (Z) qui est recristallisé de la même manière F=266°C.

35 - Isomère (E) :

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH (oxime) 3 585<sup>cm-1</sup> (+ associé)

système conjugué	{	1 613 <sup>cm-1</sup> (max) 1 592 <sup>cm-1</sup> (épaulement)
		1 544 <sup>cm-1</sup> et 1 491 <sup>cm-1</sup>

40 + aromatique

C-O-C 1 081<sup>cm-1</sup> et 1 040<sup>cm-1</sup>

Analyse : C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 447,64

Calculé : C% 75,13 H% 7,43 N% 3,13 S% 7,16

Trouvé : 75,0 7,5 3,1 7,1

5 - Isomère (Z) :

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH (oxime) 3 589<sup>cm-1</sup> (+ associés)

système conjugué { 1 612<sup>cm-1</sup> (max) 1 598<sup>cm-1</sup>

+ aromatique { 1 555<sup>cm-1</sup> (f) et 1 492<sup>cm-1</sup> (f)

10 C-O-C 1 081<sup>cm-1</sup> et 1 040<sup>cm-1</sup>

Analyse :

Trouvé : C% 74,9 H% 7,3 N% 2,9 S% 7,0

Exemple 31 : (17R) 4',5'-dihydro 9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 11/ $\beta$ -[4-[(3-méthylbutyl) sulfonyl] phényl] spiro (estra-4-en-17,2'-(3H) furan) 3-one.

15 On dissout 0,8 g de produit obtenu à l'exemple 25 dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit à 0°C, ajoute par petites fractions 1,64 g d'acide métachloroperbenzoïque et agite 1 heure. On ajoute une solution de thiosulfate de sodium 0,2 N, agite 5 minutes, verse dans une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de 20 méthylène, lave à l'eau, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 0,980 g de produit attendu que l'on cristallise dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique F=203°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

>C=O 1 669<sup>cm-1</sup> (f)

25 -C=C { 1 620<sup>cm-1</sup> 1 597<sup>cm-1</sup> 1 492<sup>cm-1</sup>  
aromatique }

SO<sub>2</sub> 1 317<sup>cm-1</sup> -1 144<sup>cm-1</sup>

Analyse : C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>S 538,75

Calculé : C% 71,34 H% 7,85 S% 5,95

30 Trouvé : 71,2 7,9 5,7

Exemple 32 : (17R) 4- $\beta$ -oxo spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 11/ $\beta$ -yl] benzoate de 2-amino 2-méthyl propyle.

On dissout 4,32 g de (17R) 11 -[4-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-oxazolyl) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan 3-one préparé 35 comme à l'exemple 19 dans 40 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 40 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, puis chauffe 3 heures et demie à 60°C. On refroidit, verse dans une solution aqueuse glacée de bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et élimine les solvants sous pression réduite.

40 On recueille 4,6 g de produit brut que l'on chromatographie sur

silice (éluant acétate d'éthyle, puis acétate d'éthyle-triéthylamine 9-1). Après cristallisation dans l'éther, puis dans l'acétate d'éthyle, on obtient 2,54 g de produit attendu  $F=178^{\circ}\text{C}$ .

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :

- 5 ester conjugué  $1\ 715\text{cm}^{-1}$   
 cétone en 3  $1\ 658\text{cm}^{-1}$   
 C=C  
 aromatique }  $1\ 608\text{cm}^{-1}$   $1\ 569\text{cm}^{-1}$  (épaulement)  $1\ 504\text{cm}^{-1}$   
 $\text{NH}_2$  (déf.)

10 Analyse :  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{SO}_4$  501,67

Calculé : C% 76,61 H% 7,83 S% 2,79

Trouvé : 76,3 7,7 2,6

Exemple 33 : (17R) 4-[3-oxo spiro (estra-4,9-diène-17,2'-(5H) furan)

11/3-yl] benzoate d'éthyle et (17R) 4-[3-oxo spiro (estra-4,9-diène-

15 17,2'-(5H)-furan) 11/3-yl] N-2-hydroxy 1,1-diméthyléthyl) benzamide.

- On agite 2 heures à température ambiante sous atmosphère inerte, 2,06 g de produit préparé à l'exemple 32 en suspension dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 8 cm<sup>3</sup> d'une solution éthanolique d'éthylate de sodium (0,7M). On verse la suspension dans une solution aqueuse glacée d'acide  
 20 chlorhydrique et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique, la sèche, élimine les solants sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3, puis acétate d'éthyle triéthylamine 9-1 et 6-4). On obtient d'une  
 25 A) que l'on recristallise dans l'éther puis dans l'éthanol,  $F = 140^{\circ}\text{C}$  puis  $182^{\circ}\text{C}$ , d'autre part 0,385 g de produit attendu N-2-hydroxy (1,1-diméthyléthyl) benzamide (produit B) que l'on recristallise dans l'éther puis dans l'isopropanol  $F = 147^{\circ}\text{C}-157^{\circ}\text{C}$ .

Spectre IR du produit A ( $\text{CHCl}_3$ ) :

- 30 ester conjugué  $1\ 711\text{cm}^{-1}$   
 diénone  $1\ 658\text{cm}^{-1}$   
 C=C  
 aromatique }  $1\ 608\text{cm}^{-1}$   $1\ 570\text{cm}^{-1}$   $1\ 503\text{cm}^{-1}$

Spectre IR du produit B ( $\text{CHCl}_3$ ) :

- 35 amide secondaire NH  $3\ 430\text{cm}^{-1}$   
 amide II  $1\ 526\text{cm}^{-1}$   
 amide + C = O diénone  $1\ 655\text{cm}^{-1}$   
 C=C diénone  $1\ 607\text{cm}^{-1}$   
 aromatique  $1\ 566\text{cm}^{-1}$   $-1\ 498\text{cm}^{-1}$   
 40 OH  $\approx 3\ 618\text{cm}^{-1}$

Exemple 34 : acide (17R) 4-[spiro -[3-oxo estro-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan) 11 $\beta$ -yl] benzoïque.

On effectue un balayage d'azote pendant 20 minutes dans une suspension comprenant 0,3 g de produit A obtenu à l'exemple 33 dans 3 cm<sup>3</sup> d'éthanol et ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (N). On chauffe une heure et demie à 60°C, refroidit, et verse dans une solution diluée d'acide chlorhydrique. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et élimine les solvants sous pression réduite et obtient 0,250 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur 10 silice (éluant acétate d'éthyle)  $R_f \approx 170^\circ\text{C}$ .

Exemple 35 : (17R) 13 $\beta$ -éthyl 11 $\beta$ -[4-(méthylthio) phényl] spiro (gon-4,9-dièn-17,2'-(5H) furan-3-one.

Stade A : (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 13 $\beta$ -éthyl gon-9(11)-èn-3,17-dione.

On ajoute à température ambiante 21,3 cm<sup>3</sup> d'hexafluoroacétone sesquihydrate dans une solution de 21,36 g de (1,2-éthanediyl) acétal cyclique de 13 $\beta$ -éthyl gon-5(10),9(11)-èn-17-one dans 213 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit à 0°C/+5°C et ajoute en 5 minutes 42,7 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée et agite 2 heures 15 minutes sous atmosphère inerte. On ajoute du thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 26,41 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

C=O 1 730 cm<sup>-1</sup>  
CH<sub>2</sub> en 16 1 406 cm<sup>-1</sup>  
C=C 1 640 cm<sup>-1</sup>

Stade B : (Z) 3,3-(1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 13 $\beta$ -éthyl 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -[3-(1-tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) 1-propynyl] gon-9(11)-èn-3,17-dione.

On opère comme au stade A de l'exemple 5 à partir de 19,9 g de produit obtenu précédemment et 14,6 cm<sup>3</sup> du réactif HC = C-CH<sub>2</sub>OTHP en laissant réagir pendant 15 heures à température ambiante. On obtient 33,533 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 9-1) et obtient 15,498 g de produit 35 attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH- 3 599 cm<sup>-1</sup>  
-C=C- 1 640 cm<sup>-1</sup>

Stade C : (Z) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -époxy 13 $\beta$ -éthyl 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro 2H-2-pyranyloxy) 1-propényl]



gon-9(11)-èn-3-one.

On hydrogène pendant 4 heures sous une pression de 1,2 bar 15,45 g de produit obtenu au stade C dans 320 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 3,2 cm<sup>3</sup> de pyridine en présence de 154 mg de sulfate de baryum à 10% de palladium. On filtre le catalyseur, lave à l'acétate d'éthyle et concentre à sec. On obtient 14,705 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 9-1). On recueille 9,819 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

10 OH 3 600cm<sup>-1</sup>(f) + associé 3 420cm<sup>-1</sup>  
-C=C 1 640cm<sup>-1</sup>(f)

Stade D : (Z) (1,2-éthane diyl) acétal cyclique de 5  $\alpha$ , 17 $\beta$ -dihydroxy 13 $\beta$ -éthyl 11 $\beta$ -[4-(méthylthio) phényle] 17 $\alpha$ -[3-(tétrahydro 2H-2-pyraniloxy) 1-propényle] gon-9 (11)-èn-3-one.

15 On opère comme au stade B de l'exemple 3 à partir de 3,5 g de produit obtenu au stade précédent, 178 mg de chlorure cuivreux et 16,3 cm<sup>3</sup> de solution de magnésien de parabromothioanisole titrant 1,1 M/l. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3), on obtient 3,46 g de produit attendu.

20 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH  $\approx$  3 600cm<sup>-1</sup>(f) + associé 3 500cm<sup>-1</sup>(f)  
aromatique  $\left\{ \begin{array}{l} 1 592cm^{-1}(f) \\ 1 556cm^{-1} \\ 1 492cm^{-1} \end{array} \right.$

25 Stade E : (Z) 13 $\beta$ -éthyl 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(3-hydroxy 1-propényle) 11 $\beta$ -[4-(méthylthio) phényle] gona-4,9-diène-3-one.

On ajoute sous atmosphère inerte 17 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N dans une suspension de 3,4 g de produit obtenu précédemment dans 68 cm<sup>3</sup> d'éthanol et agite 1 heure et demie à la température ambiante. On verse sur de la glace, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque concentrée, lave à l'eau, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 2,961 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 5-5). Après cristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 1,816 g de produit attendu F = 186°C.

35 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH 3 616cm<sup>-1</sup>  
C=O conjuguée 1 652cm<sup>-1</sup>(f)  
-C=C-  
aromatique  $\left\{ \begin{array}{l} 1 597cm^{-1} \\ 1 555cm^{-1} \\ 1 492cm^{-1}(f) \end{array} \right.$

40 Stad F : (17R) 13 $\beta$ -éthyl 11 $\beta$ -[4-(méthylthio) phényle] spiro (gona-

4,9-diène-17,2'-(5H) furan) 3-one.

On opère comme au stade E de l'exemple 3 à partir de 1,5 g du produit précédant, 30 cm<sup>3</sup> de pyridine, 3 g de chlorure de tosylate et 180 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On obtient 1,981 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3, puis 8-2).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

C=O conjuguée 1 653 cm<sup>-1</sup>

-C=C-

10 aromatique

} 1 598 cm<sup>-1</sup> 1 556 cm<sup>-1</sup> 1 491 cm<sup>-1</sup>

Exemple 36 : (17R) 11β-[4-[2-(diméthylamino) éthoxy] phényle] spiro (estra-1, 3, 5 (10)-triène-17,2'-(5H) furan) 3-ol et son acétate.

1/. Formation de l'acétate phénolique :

On opère comme à l'exemple 28 en utilisant au départ 0,250 g du produit obtenu à l'exemple 20, 0,25 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 0,2 cm<sup>3</sup> de bromure d'acétyle.

Après purification par chromatographie, on obtient 0,150 g de l'acétate recherché.

2/. Saponification :

On opère comme à l'exemple 28 en utilisant au départ 70 mg de l'acétate obtenu ci-dessus dans 1,5 cm<sup>3</sup> de méthanol avec 0,1 cm<sup>3</sup> de lessive de soude et obtient 60 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>) :

OH 3 600 cm<sup>-1</sup>

25

aromatique 1 610 cm<sup>-1</sup> 1 581 cm<sup>-1</sup> 1 512 cm<sup>-1</sup>



1 086 cm<sup>-1</sup>

En utilisant un mode opératoire identique à ceux décrits ci-dessus, on a préparé également le :

(17R) 4', 5'-dihydro 11β-[4-(méthyl(diméthylamino éthyl) amino] phényle] spiro (estra 4,9-diène-17,2'-(3H) furan) 3-one,

(17R) 4', 5'-dihydro 11β [4-(méthyl(diméthylamino éthyl) amino] phényle]

spiro (estra-1, 3, 5 (10)-triène-17,2'-(3H) furan) 3-ol,

(17S) 4', 5'-dihydro 11β [4-(diméthylamino) phényle] 13α-méthyl spiro (gona-4,9-diène-17,2'-(3H) furan) 3-on ,

(17R) 4', 5'-dihydro 11β [4-(diméthylamino) phényle] 13α-méthyl spiro (gona-4,9-diène-17,2'-(3H) furan) 3-one.

40 - Composition pharmaceutique :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 4 ..... 50 mg

Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium)

q.s. pour un comprimé terminé à ..... 120 mg

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTIONI/ Etude de l'activité des produits de l'invention sur les récepteurs hormonaux :Récepteur Progestogène de l'utérus de lapine :

- 5 Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 g d'estradiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés, les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0°C, à l'aide d'un Potter teflon-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 50 ml de TS).
- 10 L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C pendant un temps t, avec une concentration constante (T) de Produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor 4,9-pregnadiène 3,20-dione) en présence de concentrations
- 15 croissantes (0 - 2 500. 10<sup>-9</sup>M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat :

- 20 Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS, pesant 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélevés et homogénéisés à 0°C dans un tampon Tris 10mM, saccharose 0,25M, dithiothreitol 2mM, HCl pH 7, 4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour
- 25 10ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu, sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes (0 - 2 500.10<sup>-9</sup>M) soit de
- 30 dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Calcul de l'affinité relative de liaison :

- Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique
- 35 pour tous les récepteurs.

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée  $\frac{B}{T}$  en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de

référence froide et  $\frac{B}{T}$  en fonction du logarithme de la concentration

du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation  $I_{50} = \frac{B_{max}}{T} + \frac{B_{min}}{T} / 2$

$B_{max}$  = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de 5 T

cette hormone tritiée à la concentration (T).

$B_{min}$  = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation T

de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand 10 excès d'hormone froide ( $2500 \cdot 10^{-9} M$ ).

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

15 L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation :

$$ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$$

20 Les résultats obtenus sont les suivants :

25	Produits des exemples	Temps d'incubation à 0°C	Pro-		Glucoc-	
			gestogène		corticoïde	
			2 H	24 H	4 H	24 H
			:	:	:	:
	1		62	: 307	118	: 48
			:	:	:	:
	2		28	: 222	142	: 96
30			:	:	:	:
	3		35	: 242	56	: 41
			:	:	:	:
	4		78	: 388	69	: 39
			:	:	:	:

35

#### Conclusion :

Les produits étudiés, particulièrement le produit de l'exemple 4, présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticoïde et progestogène.

40 Des résultats obtenus, on peut conclure que les produits peuvent

présenter des activités agonistes ou antagonistes des glucocorticoïdes et des progestogènes.

## II/. Activités anti-glucocorticoïde :

La technique utilisée découle de la méthode décrite par Dausse 5 et Coll dans Molecular Pharmacology 13, 948 - 955 (1977) ("the relationship between glucocorticoid structure and effects upon Thymocytes"), pour des thymocytes de souris.

Des thymocytes de rats surrénalectomisés sont incubés à 37°C pendant 3 heures, dans un milieu nutritif renfermant  $5.10^{-8}M$  de 10 dexaméthasone en présence ou non d'un produit à étudier à différentes concentrations. On ajoute l'uridine tritiée, et poursuit l'incubation pendant une heure. On refroidit les incubats, les traite avec une solution d'acide trichloroacétique à 5 %, les filtre sur papier Whatman GF/A, les lave trois fois à l'aide d'une solution d'acide 15 trichloroacétique à 5 %. On détermine la radioactivité retenue par le filtre.

Les glucocorticoïdes et en particulier la dexaméthasone provoquent une diminution de l'incorporation d'uridine tritiée. Les produits des exemples 1 à 4 s'opposent à cet effet.

20

	Produit de l'exemple	$5.10^{-8}$ Dexaméthasone + produit à tester à la concentration de :	% d'inhibition de l'effet de la Dexaméthasone
25	1	$10^{-8}M$	11
		$10^{-7}M$	51
		$10^{-6}M$	125
	2	$10^{-8}M$	0
30		$10^{-7}M$	18
		$10^{-6}M$	82
	3	$10^{-8}M$	0
		$10^{-7}M$	12
35		$10^{-6}M$	84
	4	$10^{-8}M$	0
		$10^{-7}M$	21
		$10^{-6}M$	80
40			

Il a par ailleurs été constaté qu'utilisés seuls les produits testés n provoquent aucun effet du type glucocorticoïde.

Conclusion :

Les produits étudiés présentent une activité anti-glucocorticoïde très marquée tout en étant dépourvus d'activité glucocorticoïde.

III/. Activité abortive chez la rate

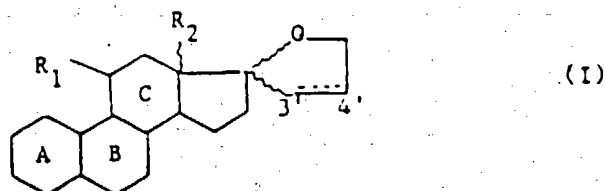
On détermine le jour J<sub>1</sub> de la gestation par la présence de spermatozoïdes dans le frottis vaginal. Au jour J9 de la gestation, on administre le produit en suspension dans la carboxyméthyl cellulose 10 contenant 0,5 % de tween.

Les animaux sont sacrifiés 72 h après le traitement et l'utérus est examiné pour déterminer l'état de la gestation.

On constate un avortement complet sur tous les animaux du groupe avec les produits des exemples 1 à 4 administrés à la dose de 3 mg/kg.

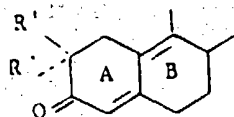
## Revendications :

1.- Les produits de formule générale (I) :



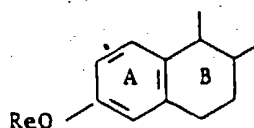
10 dans laquelle  $R_1$  représente un radical aryle ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué à l'exception d'un radical alkynyle phényle éventuellement substitué,  $R_2$  en position alpha ou bêta, représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, le trait ondulé du spiro éther indique que l'atome d'oxygène peut se trouver en position alpha ou bêta, le trait pointillé en position 3', 4' indique la présence éventuelle d'une seconde liaison entre les carbones qui le portent, les cycles A et B ayant l'une des structures suivantes :

15 a) - soit A et B représentent le groupement :



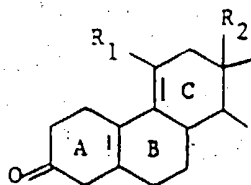
25 dans lequel  $R'$  et  $R''$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) - soit A et B représentent le groupement :



35 dans lequel  $Re$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical acyle ;

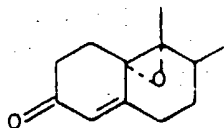
c) - soit A, B et C représentent le groupement :





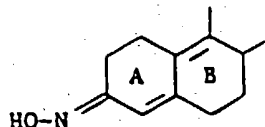
d) - soit A et B représentant le groupement :

5



e) - soit A et B représentant le groupement :

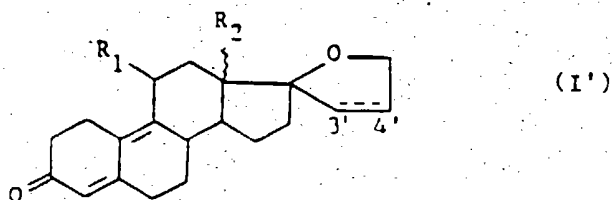
10



ainsi que leurs sels.

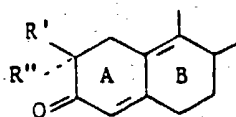
2.- Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1,  
15 répondant à la formule (I') :

20



dans laquelle  $R_1$  représente un radical aryle ou alkyle carbocyclique  
ou hétérocyclique éventuellement substitué à l'exception d'un radical  
alkynyle phényle éventuellement substitué,  $R_2$  en position alpha ou bêta,  
représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone,  
25 l'atome d'oxygène du spiro éther est en position 17 bêta, le trait  
pointillé en position 3', 4' indique la présence éventuelle d'une seconde  
liaison entre les carbones qui le portent ainsi que leurs sels.

3.- Les produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1,  
dans laquelle l'atome d'oxygène du spiroéther est en position 17 bêta et  
30 les cycles A et B représentent le groupement :



35 dans lequel  $R'$  et  $R''$  représentent un atome d'hydrogène ainsi que leurs  
sels.

4.- Les produits de formule (I), telle qu définie à l'un quelconque des  
revendications 1 à 3, dans laquelle  $R_1$  représente soit un radical aryle

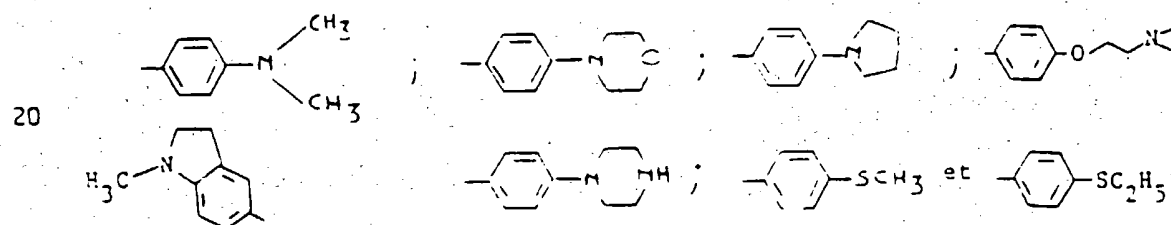
40

ou aralkyle portant une fonction amine  $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$  dans laquelle  $\text{R}_3$  et

$\text{R}_4$  représentent chacun un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle comportant éventuellement un autre hétéroatome choisi dans le groupe formé par l'oxygène, l'azote, le soufre et le silicium, soit un radical aryle portant une fonction méthylthio ou éthylthio, ainsi que leurs sels.

5. - Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle  $\text{R}_1$  est un radical phényle, le substituant porté par ce radical phényle est en position para, ainsi que leurs sels.

6. - Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans laquelle  $\text{R}_1$  représente l'un des radicaux suivants :



25 ainsi que leurs sels.

7. - Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 6,

30 dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un radical  $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  ou un radical  $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SCH}_3$ , ainsi que leurs sels.

8. - Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans laquelle le substituant  $\text{R}_2$  représente un radical méthyle en position alpha ou bêta ou un radical éthyle en position bêta, ainsi que leurs sels.

9. - Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8, dont les noms suivent :

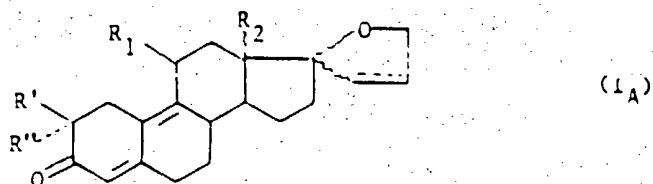
- (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(diméthylamino) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17,2'(3 H) furan) 3-one,

40 - (17 R) 11 bêta-[4-(diméthylamino) phényle] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'

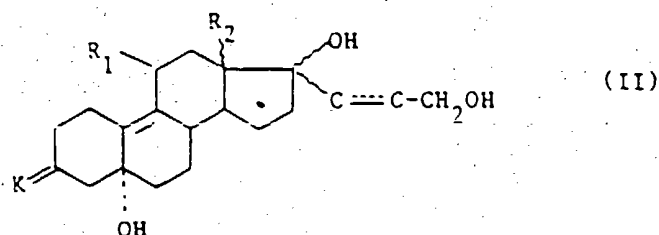
- (5H) furan) 3-one,  
 - (17 R) 11 bêta- [4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(5H) furan) 3-one,  
 - (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(méthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(5H) furan) 3-one,  
 - (17 R) 11 bêta- [4-(1-pyrrolidiny) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(5H) furan) 3-one,  
 - (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[4-(1-pyrrolidiny) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(3 H) furan) 3-one,  
 10 - (17 R) 4', 5'-dihydro 11 bêta-[(2,3-dihydro 1-méthyl) (1H) indol-5-yl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(3 H) furan) 3-one,  
 - (17 R) 11 bêta- [4-(éthylthio) phényl] spiro (estra-4,9-diène-17, 2'-(5H) furan) 3-one, ainsi que leurs sels.

10.- Procédé de préparation des produits de formule générale (I) telle que  
 15 définie à la revendication 1 caractérisé en ce que :

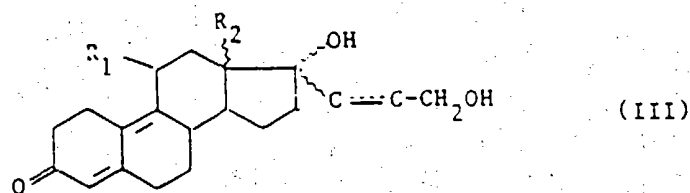
a) pour préparer les produits de formule (I<sub>A</sub>) :



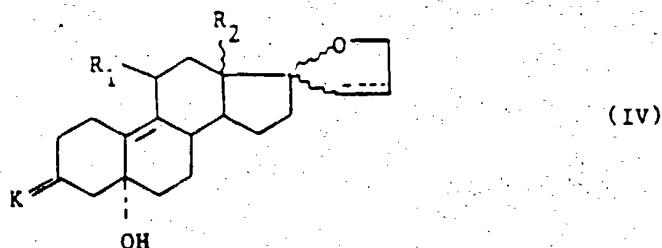
dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> conservent la même signification que dans la  
 revendication 1, R' et R'' représentent chacun un atome d'hydrogène ou  
 25 un radical alkyle ou bien l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre  
 représente un radical alkyle, l'on soumet soit un produit de formule  
 (II) :



soit un produit de formule (III) :



produits dans lesquels  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification indiquée à la revendication 1 et K représente un groupement protecteur du radical cétone, à l'action d'un réactif de cyclisation pour obtenir respectivement, soit les produits de formule (IV) :



produits de formule (IV) que l'on soumet à l'action d'un réactif de déshydratation également susceptible de libérer la fonction cétone pour obtenir les produits de formule (I<sub>A</sub>), dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$

15 représentent un atome d'hydrogène,

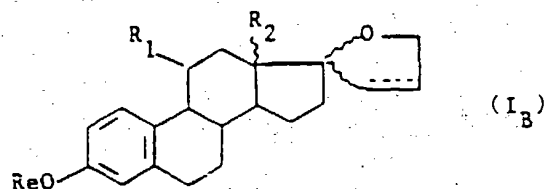
soit lesdits produits de formule (I<sub>A</sub>) et que, si désiré, l'on soumet à une oxydation les produits de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle  $R_1$  comporte un atome de soufre ou d'azote pour obtenir les produits dans lesquels  $R_1$  comporte un atome de soufre oxydé en sulfoxyde ou en sulfone ou un atome

20 d'azote oxydé en N-oxyde et que, si désiré l'on soumet les produits de formule (I<sub>A</sub>) à une salification,

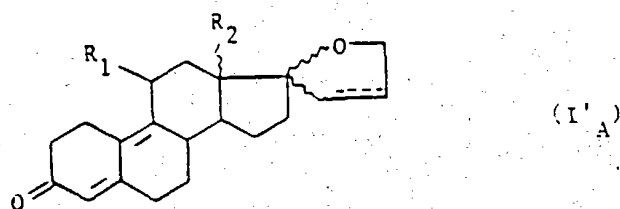
ou si désiré soumet les produits de formule (I<sub>A</sub>) à l'action d'une base forte puis d'un halogénure d'alkyle pour obtenir un produit de formule (I<sub>A</sub>) dans laquelle  $R_1$  et/ou  $R_2$  représentent un radical alkyle

25 ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b) pour préparer les produits de formule (I<sub>B</sub>) :

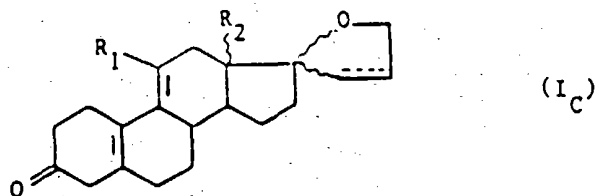


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et Re conservent la même signification qu'à la revendication 1, on soumet un produit de formule (I'<sub>A</sub>) :

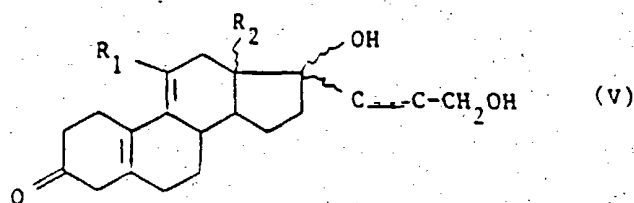


dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification déjà indiquée, à l'action d'un agent d'aromatisation puis le cas échéant à l'action d'un agent de saponification et enfin si désiré soumet le produit de formule (I<sub>B</sub>) dans laquelle  $R_e$  est un atome d'hydrogène à un réactif d'alkylation ;

5 c) pour préparer les produits de formule (I<sub>C</sub>) :



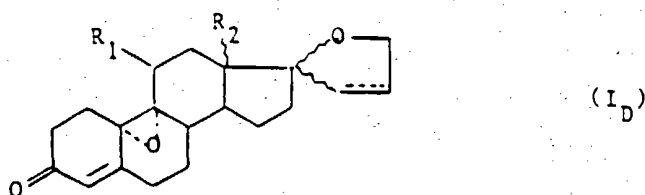
dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  conservent la même signification qu'à la revendication 1, on soumet soit un produit de formule (V) :



à l'action d'un agent de cyclisation,

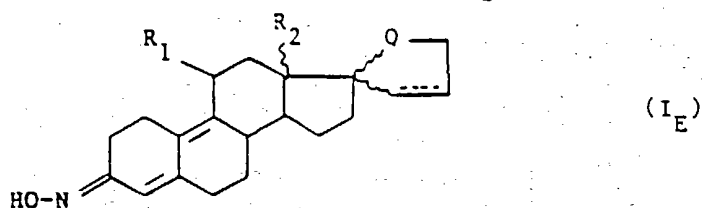
soit un produit de formule (I'<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'acylation puis de saponification ;

d) pour préparer les produits de formule (I<sub>D</sub>) :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  conservent la même signification qu'à la revendication 1, on soumet un produit de formule (I'<sub>A</sub>) à l'action d'un agent d'époxydation ;

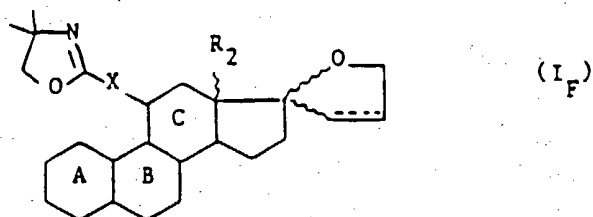
e) pour préparer les produits de formule (I<sub>E</sub>) :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  conservent la même signification qu'à la revendication 1, on fait agir l'hydroxylamine sur un produit de formule ( $I_A$ ).

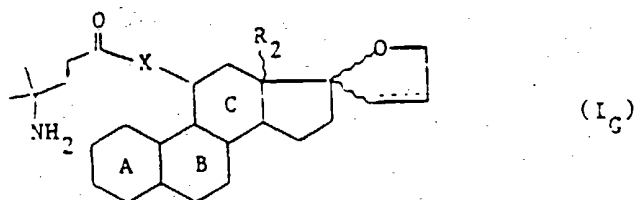
11.- Procédé selon la revendication 10 de préparation des produits de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente un radical aryle ou aralkyle substitué par un radical carboxy éventuellement estérifié ou salifié, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule ( $I_F$ ) :

10



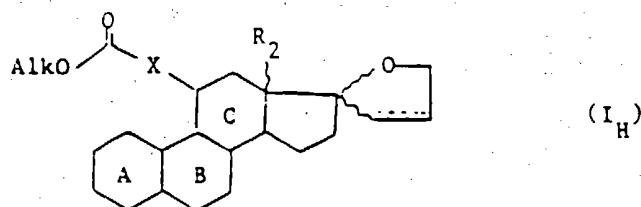
dans laquelle A, B, C et  $R_2$  ont la signification déjà indiquée à la revendication 1 et X représente un radical aryle ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique à une hydrolyse acide pour obtenir un produit de formule ( $I_G$ ) :

20



que le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un agent basique pour obtenir un produit de formule ( $I_H$ ) :

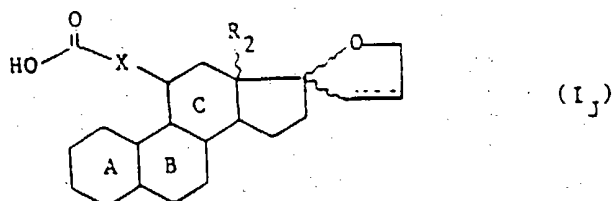
25



30

dans laquelle alk représente un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, que le cas échéant, l'on saponifie pour obtenir un produit de formule ( $I_J$ ) :

35



40 que le cas échéant, l'on estérifie ou salifie.

12.- Procédé selon la revendication 10 de préparation des produits de formule (I) caractérisé en ce que :

- le réactif de cyclisation que l'on fait agir sur les produits de formule (II), (III) ou (V) est le chlorure de tosylé en présence de pyridine.

5 13.- A titre de médicaments, les produits de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

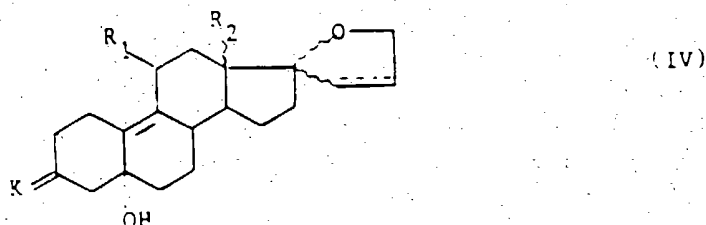
14.- A titre de médicaments, les produits de formule générale (I) telle que définie à la revendication 2, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement  
10 acceptables.

15.- A titre de médicaments, les produits de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 3 à 8, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

16.- A titre de médicaments, les produits de formule générale (I) telle  
15 que définie à la revendication 9, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

17.- Compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, un au moins des médicaments selon l'une quelconque des revendications 13 à 16.

18.- A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule  
20 générale (IV) :



25

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et K conservent la même signification que dans la revendication 1.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/FR 87/00096

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>4</sup> C 07 J 21/00; C 07 J 31/00; C 07 J 33/00; C 07 J 41/00; C 07 J 43/00; C 07 J 71/00; A 61 K 31/58		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>4</sup>	C 07 J 21/00; C 07 J 31/00; C 07 J 33/00; C 07 J 41/00; C 07 J 43/00; C 07 J 71/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *</b>		
Category *	Citation of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Claim No. **
Y	EP, A, 0156284 (SCHERING AG) 02 October 1985 see claims 1,12,13	1,8,10, 13-18
--		
A	EP, A, 0097572 (ROUSSEL-UCLAF) 04 January 1984 see claims 1-9,17-22	1-8,10, 13-17
--		
Y	EP, A, 0057115 (ROUSSEL-UCLAF) 04 August 1982 see claims 1-12,14-21	1-8,10, 13-18
--		
Y	US, A, 3509135 (EDWARD A. BROWN) 28 April 1970 see examples 1,3	1-3
--		
Y	US, A, 3764596 (EUGENE E. GALANTAY) 09 October 1973 see example 3	1-3
-----		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: **</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"S" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
22 June 1987 (22.06.87)	27 July 1987 (27.07.87)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		



# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/FR 87/00096 (SA 15667)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 08/07/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0156264	02/10/85	JP-A- 60209600 DE-A- 3410880	22/10/85 03/10/85
EP-A- 0097572	04/01/84	FR-A,B 2528434 JP-A- 59046299 US-A- 4547493 EP-A- 0196707 US-A- 4634696 CA-A- 1220780	16/12/83 15/03/84 15/10/85 03/10/86 06/01/87 21/04/87
EP-A- 0057115	04/08/82	FR-A,B 2497807 AU-A- 7929682 JP-A- 57168000 US-A- 4386085 US-A- 4447424 EP-A,B 0110434 US-A- 4519946 CA-A- 1193246 CA-C- 1199907 AU-B- 550334 AU-A- 5123685 US-A- 4634695	15/07/82 15/07/82 16/10/82 31/05/83 03/05/84 13/06/84 23/05/85 10/09/85 29/01/86 20/03/86 17/04/86 06/01/87
US-A- 3509135	23/04/70	None	
US-A- 3764596	09/10/73	None	

For more details about this annex :  
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N°

PCT/FR 87/00096

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) *		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale ** CIB 4 C 07 J 21/00; C 07 J 31/00; C 07 J 33/00; C 07 J 41/00; CIB : C 07 J 43/00; C 07 J 71/00; A 61 K 31/58		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée *		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB <sup>4</sup>	C 07 J 21/00; C 07 J 31/00; C 07 J 33/00; C 07 J 41/00; C 07 J 43/00; C 07 J 71/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure ou de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>	N° des revendications visées <sup>13</sup>
Y	EP, A, 0156284 (SCHERING AG) 2 octobre 1985 voir revendications 1,12,13  --	1,8,10, 13-18
A	EP, A, 0097572 (ROUSSEL-UCLAF) 4 janvier 1984 voir revendications 1-9, 17-22  --	1-8,10, 13-17
Y	EP, A, 0057115 (ROUSSEL-UCLAF) 4 août 1982 voir revendications 1-12, 14-21  --	1-8,10, 13-18
Y	US, A, 3509135 (EDWARD A. BROWN) 28 avril 1970 voir exemples 1,3  --	1-3
Y	US, A, 3764596 (EUGENE E. GALANTAY) 9 octobre 1973 voir exemple 3	1-3
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: <sup>14</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A = document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</li> <li>• E = document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</li> <li>• L = document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</li> <li>• O = document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</li> <li>• P = document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</li> </ul> </div> <div style="width: 45%;"> <p>* T = document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>* X = document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>* Y = document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>* &amp; = document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
22 juin 1987	27 JUL 1987	
Administration chargée de la recherche internationale <b>OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</b>	Signature du fonctionnaire soussigné <b>M. VAN MOL</b>	

# ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 87/00096 (SA 16667)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08/07/87

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publicatic
EP-A- 0156284	02/10/85	JP-A- 50209600	22/10/85
		DE-A- 3410880	03/10/85
EP-A- 0097572	04/01/84	FR-A, B 2528434	15/12/83
		JP-A- 59046299	15/03/84
		US-A- 4547493	15/10/85
		EP-A- 0196707	08/10/86
		US-A- 4634696	06/01/87
		CA-A- 1220780	21/04/87
EP-A- 0057115	04/08/82	FR-A, B 2497807	16/07/82
		AU-A- 7929682	15/07/82
		JP-A- 57168000	15/10/82
		US-A- 4386085	31/05/83
		US-A- 4447424	08/05/84
		EP-A, B 0110434	13/06/84
		US-A- 4519946	28/05/85
		CA-A- 1193246	10/09/85
		CA-C- 1199907	28/01/86
		AU-B- 550334	20/03/86
		AU-A- 5123685	17/04/86
		US-A- 4634695	06/01/87
US-A- 3509135	29/04/70	Aucun	
US-A- 3764596	09/10/73	Aucun	

Pour tout renseignement concernant cette annexe :  
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82